



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARDA PERİFERİK KAN
HÜCRELERİNDEKİ KOMPLEMAN REGÜLATUAR CD55
/CD59 PROTEİNLERİN FLOW SİTOMETRİ YÖNTEMİ İLE
ANALİZİ**

Dr. Furkan TOPBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Haluk GÜMÜŞ

KONYA, 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MULTİPLE SKLEROZLU HASTALARDA PERİFERİK KAN
HÜCRELERİNDEKİ KOMPLEMAN REGÜLATUAR CD55
/CD59 PROTEİNLERİN FLOW SİTOMETRİ YÖNTEMİ İLE
ANALİZİ**

Dr. Furkan TOPBAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Haluk GÜMÜŞ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 19102022 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA, 2020

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma olanağı bulduğum Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Şerefür Öztürk olmak üzere,

Asistanlık ve tez sürecimde her konuda yardımlarını ve desteğini gördüğüm, bilimsel her konuda benden yardımını ve zamanını esirgemeyen tez danışmanım değerli Doç. Dr. Haluk Gümüş'e,

Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Bahadır Öztürk, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ayşe Kartal'a,

Beraber asistanlık eğitiminde bulunduğum ve tezimde bana yardım ve dostluğunu esirgemeyen Uzm. Dr. Emine Sümeyye AĞIR'a,

Hayatım boyunca desteğini hiç esirgemeyen bu günlere gelmemde sonsuz katkıları olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji ve Genetik.....	4
2.1.5. İmmunopatogenez	5
2.1.6. MS Klinik Tipleri	22
2.1.7. Prognoz.....	24
2.1.8. Klinik Bulgu ve Belirtiler.....	24
2.1.9. Tanı.....	27
2.1.10. Tedavi.....	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışmanın Tasarımı	41
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	41
3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	42
3.3. Hastaların Değerlendirilmesi	42
3.4. İstatistiksel Analiz.....	43
3.5. Bulgular.....	44

4. TARTIŞMA	59
4.1. Moleküler Biyomarkerlar	61
4.1.1. Tedavi Yanıtı İçin Moleküler Biyobelirteçler	66
4.1.2. Terapötik Yan Etkileri Öngörmek İçin Moleküler Biyobelirteçler.....	68
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	79
KAYNAKLAR	80
ÖZET.....	95
SUMMARY	97
EKLER.....	98
ÖZGEÇMİŞ.....	103

SİMGELER VE KISALTMALAR

MS	: Multiple Skleroz
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
MAK	: Membran Atak Kompleksi
PP-MS	: Primer Progresif MS
SP-MS	: Sekonder Progresif MS
RR-MS	: Relapsing Remitting MS
PR-MS	: Progresif Relapsing Multipl Skleroz
KIS	: Klinik İzole Sendrom
RIS	: Radyolojik İzole Sendrom
KBB	: Kan Beyin Bariyeri
EAE	: Deneysel Otoimmün Ensefalomyelit
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
EBV	: Epstein-Barr Virus
HHV-6	: Human Herpes Virus -6
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TLR	: Toll-like Benzeri Reseptör
NLR	: Nucleotide-like Benzeri Reseptör
HMGB1	: High Mobility Group Box 1
CHI3L1	: Chitinaz-3 Benzeri Protein 1
GFAP	: Astroglial Fibril Asidik Protein
TH	: T Yardımcı
NK	: Doğal Öldürücü
PASAT	: Tempolu İşitsel Seri Ekleme Testi
IDO	: 2,3-Dioksijenaz
TDO	: Triptofan 2,3-Dioksijenaz
MOG	: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

CIDP	: Kronik Enflamatuvar Demiyelinizan Polinöropati
CS	: Kompleman Sistemi
MASP	: MBL İlişkili Serin Proteaz
DAF	: Bozunma Hızlandırıcı Faktör
MIRL	: Reaktif Liziz Membran İnhibitörü
C8D	: C8 tüketen serum
PI3K	: Fosfatidilinositol 3-Kinaz
STAT3	: Transkripsiyon Faktör 3
GM-CSF	: Granulosit Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
GPI	: Glikozil Fosfatidil İnositol
NFLC	: Nörofilament Hafif Zincir
IL	: İnterlökin
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
TREG	: T Regülatuar Hücre
TGF- β	: Tümör Büyüme Faktörü β
ROR γ T	: Transkripsiyon Faktörü Retinoik Asit Reseptörüne Bağlı Artık Reseptör Gamma-T
MBL	: MannoZ Bağlayıcı Lektin
MASP-2	: MannoZ Bağlayıcı Lektin İlişkili Serin Proteaz 2
C1INH	: Plazma C1 İnhibitörü
NF- κ B	: Nükleer Faktör Kappa
ACT1	: Aktivatör 1
MAPK	: Mitojen Aktive Edilmiş Protein Kinaz
FGF	: Fibronektin Growth Faktör
SEFIR	: FGF Reseptörüne Benzer Eksprese Edilen Molekül
FS	: Fonksiyonel Sistem
TRAF-6	: Tümör Nekroz Faktörüne Bağlı Faktör -6
TAK-1	: Tümör Nekroz Faktörüne Bağlı Faktör -6' ya bağlı aktive edilmiş kinaz
JAK	: Janus Kinaz
JNK	: C-Jun N -Terminal Kinaz
NO	: Nitröz oksit

TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
IFN- α	: İnterferon alfa
OKB	: Oligoklonal Bant
Ig	: Immunoglobulin
İNO	: İnternkleer Oftalmopleji
PML	: Progresif Multifokal Lökoensefalopati
SP	: Sfingozin Fosfat
VEP	: Görsel Uyarılmış Potansiyeller
SEP	: Somatosensoryal Uyarılmış Potansiyeller
BAEP	: Beyin sapı İşitsel Potansiyeller
EP	: Uyarılmış Potansiyeller
MEP	: Motor Uyarılmış Potansiyeller
MFI	: Ortalama Floresans Yoğunluğu
PBMC	: Periferal Kan Mononükleer Hücre
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
RNA	: Ribonükleik Asit
AQP-4	: Aquaporin-4
NMOSD	: Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozukluğu
ANA	: Antinükleer Antikor
MP	: Metilprednizolon
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
JCV	: John Cunningham Virus
DM	: Diyabetes Mellitus
ALS	: Amyotrofik Lateral Skleroz
GBS	: Guillan Barre Sendromu
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
PKC	: Protein Kinaz C
BFGF	: Basit Fibroblast Büyüme Faktörü
TCR	: T Hücre Reseptörü
ECL	: Elektrolüminesans

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kompleman bileşenlerinin MS progresyonundaki rolü.....	16
Şekil 3.1. Flow sitometri C55 /CD59.....	47
Şekil 3.2. Flow sitometri C55 /CD59 Eritrosit	48
Şekil 3.3. Kontrol grubu ve MS hastalarında CD59 MFI karşılaştırılması	48
Şekil 3.4. CD55 monosit MFI gruplar arasında karşılaştırılması	50



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1. Mc Donald kriterleri.	30
Çizelge 2.2. Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005).	30
Çizelge 2.3. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları).	31
Çizelge 3.1. Kontrol ve MS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri.	45
Çizelge 3.2. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri.	46
Çizelge 3.3. MS alt gruplarına göre EDSS skorları.	46
Çizelge 3.4. Kontrol ve MS gruplarına göre olguların CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.	49
Çizelge 3.5. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD 55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.	50
Çizelge 3.6. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.	51
Çizelge 3.7. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında MS alt tiplerinin CD 55 ve CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri üzerine etkisi.	52
Çizelge 3.8. MS alt gruplarına göre olguların diğer laboratuvar ölçümleri.	53
Çizelge 3.9. MS alt gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları.	54
Çizelge 3.10. MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.	55
Çizelge 3.11. MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.	56
Çizelge 3.12. MS grubu içerisinde EDSS ile CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.	57
Çizelge 3.13. Kontrol ve naif hasta grubu arasında CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar.	58

1. GİRİŞ

MS, 2 milyondan fazla insanı etkileyen merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın kronik inflamatuvar demiyelizan hastalığıdır. 20-40 yaş bandında ve bayanlarda 2 kat kadar daha fazla görülmesine rağmen neredeyse her yaş aralığında görülebilir. MS prevalansı 41-61/100.000'dir. Multifaktöriyel bir hastalıktır. İnflamasyon demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon klinik belirti ve bulguların altındaki ana patolojik mekanizmalardır. MS'in patofizyolojisine yönelik çalışmalar sayesinde bilgi birikimi hızla artsa da etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çevresel ve genetik etmenlerin bir arada rol aldığı bir hastalık olarak düşünülmektedir. Kompleman sistemi infeksiyöz ajanların kontrol sürecinde önemli rol oynayan immün süreçtir. Kompleman sistemi; immün komplekslerin, patojenlerin ve apoptotic hücrelerin fagositozunu kolaylaştırır ve hücre lizisine yol açan membran atak kompleksi (MAK) meydana getirirerek etki eder.

Kompleman sistemi klasik, lektin ve alternatif yol olmak üzere üç yolla aktive edilir. Bu üç yol C3 üretmek için farklı proteinler kullanır. Klasik ve lektin yolunda C2 ve C4'ün parçalanmasını içeren C5 konvertazlar alternatif yolda ise serin proteazları faktör B ve faktör D bulunur. Tüm yollar membran atak kompleksi oluşumu ile sonuçlanır. (C5b- 9). Öte yandan kompleman sisteminin çeşitli patolojik koşullarda uygunsuz ve aşırı aktivasyonu kemotaktik faktörlerin oluşması, C5b-9 kompleksinin oluşumu ile hücre hasarı ve doku hasarına yol açar. Bazı kompleman bileşenleri otoantikorlar tarafından başlatılan doku hasarına aracılık ederek birçok otoimmün hastalığı başlatır. Normal hücre membranları kompleman sisteminin aktivasyonunu regüle eden ve kendi hücrelerini öz hasardan koruyan birçok protein ekprese eder. Bu proteinler kompleman regülatuar proteinler olarak bilinir. Üç ana hücre yüzeyi kompleman regülatuar protein vardır. CD46 (membran kofaktör proteini), C3b ve C4b'nin inaktivasyonunu kolaylaştırır, CD59 (membran reaktif lizis inhibitörü - MRL) C8 ve C9 a bağlanarak membran atak kompleksinin oluşumunu inhibe eder; ve CD55 (bozunma hızlandırıcı faktör - DAF) önceden oluşturulmuş C3 ve C5 konvertazların bozulmasını hızlandırır, düzenleyici proteinlerden bazılarının üretim ve ekspresyonlarının değişimi otoimmün hastalıklarla ilişkilidir ve kompleman proteinlerinin eksiklikleri sistemik lupus eritematozus (SLE), glomerülonefrit ve vaskülitlerin yüksek prevalansına yol açar.

CD55 ve CD59 gen defektli deneysel otoimmün ensefalomyelit (MS çalışmaları için hayvan modeli) modellerinde hayvanların kontrol grubuna göre daha şiddetli hastalık geçirdiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızın amacı da daha önce deneysel hayvan çalışmalarında değerlendirilen ancak insanlar üzerine çalışması bulunmayan MS hastalarında periferik kan hücrelerinde CD55 ve CD59 un değermiş ekspresyonunu flow sitometri yöntemi ile değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanım

Multipl Skleroz (MS), merkezi sinir sistemin tutan demiyelizan bir hastalıktır. Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı öne sürülmüştür. Otoimmün süreçlerin hastalık gelişimine yol açtığı varsayılmaktadır. Hemen her yaş aralığında görülebilmese rağmen çoğunlukla genç erişkinlerde ortaya çıkar ve bu dönemde önemli bir dizabilite sebebidir (1).

2.1.2. Tarihçe

Multiple Skleroz ilk kez St Lidwina of Schiadam'da (1380 -1433) tekrarlayan nörolojik hastalık şeklinde ortaya çıkmıştır. Bir süre sonra ise Carswell anatomi atlasında MS olgusu tarif etmiştir. Bunu izleyen Cruveilhier olgu sunumlarıyla MS'in patolojik tanımını yapmıştır. İlerleyen yıllarda Frerichs, Valentiner Turck, Rokitansky ve Rindfleish katkılarını sürdürmüşlerdir. 1866 yılına gelindiğinde ise Vulpian tanımlanan bu arazi "sclérose en plaque" olarak isimlendirmiştir. Jean Martin Charcot ise MS'deki temel patolojinin miyelin kaybı ve inflamasyon olduğunu ifade etmiştir.1884'de Pierre Marie hastalığın enfeksiyöz nedenlerle kaynaklandığı hipotezini ortaya atmıştır. 1935'de ise Rivers tarafından 'deneysel alerjik ensefalomyelit'in tanımlanmasıyla demiyelizan hastalıkların tanımlanması açısından önemli bir adım atılmıştır (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Multiple skleroz 20-40 yaş aralığında kadınlarda sık görülmektedir. Hastalık enlem dairelerine göre dağılım göstermektedir. Hastalığın sık görüldüğü kuzey Avrupa ve Amerika'da prevalans 1/800-1000 olarak görülürken ekvator ve kutuplarda bu oran 1/100.000'dir (2).

Ülkemizde yaklaşık 50.000 civarında MS hastası olduğu düşünülmektedir. Tüm dünyada MS prevalansı giderek artmaktadır. MS prevalansına yönelik ulusal çapta çalışma olmamasına rağmen lokal çalışmalara ait veriler mevcuttur. İstanbul Maltepe'de kapı kapı yapılan bir prevalans çalışmasında MS prevalansı

101,4/100.000 olarak bulunmuştur. Hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ile seyrek görüldüğü ülkeler arasında ülkemiz ara bölgedir(2, 3).

Edirne 'de 2003 yılında prevalans oranı 33,9/100.000 ortalama yıllık insidans ise 3,48/100.000 olarak bulunmuştur(4).

2.1.4. Etyoloji ve Genetik

MS 'in genetik yatkınlığı olan bireylerde başta viral enfeksiyonlar olmak üzere çevresel etkenlerin katkısıyla santral sinir sisteminde gelişen otoimmün yanıt sonucu geliştiği varsayılmaktadır (5, 6).

MS'in etyolojisi net değildir. Deneysel çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın aksonal hasarlanma ve demiyelinizasyon ile sonuçlandığını göstermektedir (7).

Ailevi olgular ve epidemiyolojik çalışmalar eşliğinde MS' in multigenik kalıtıldığı düşünülmektedir. Hastalığın akrabalarında da görülme olasılığı en az %20 olarak ifade edilmiştir. Risk kardeşlerde en yüksektir. Tek yumurta ikizlerinde %20-30, çift yumurta ikizlerinde ise %3,3- 4,7 birinci dereceden akrabalarında %3-5, ikinci derece akrabalarında %1,5-2,5 oranında MS hastalığı görüldüğü tespit edilmiştir. MS araştırılan geniş genom çalışmalarında 6.kromozomun HLA kompleks bölgesi bölgesi aday gen olarak belirlenmiştir. HLA-DR-DQ14 haplotiplerinden DR15, DQ6, DW2'nin MS ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(2, 8, 9) .

Türkiye'de DRB1*1501 DQA1*0102 DQB1*0602 ve Akdeniz ülkelerinde karşılaşılan DRB1*04 DQA1*03 ve DQB1*0302 haplotipleriyle anlamlı birliktelik tespit edilmiştir(10).

IL-2RA ve IL-7RA bölgelerinin de MS patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (11).

MS etyolojisinde muhtemel bir mikrobiyal enfeksiyon suçlanmaktadır. Belirli bir viral genom saptanamazken son yıllarda insan herpesvirüs 6 (HHV6), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve Chlamydia pneumoniae gibi patojenler arasında en olası ilişkinin EBV ile MS arasında olabileceği düşünülmüştür. EBV enfeksiyonları asemptomatik olarak daha yaygın görülürken semptomatik olarak gözlemlenen enfeksiyöz mononükleoz öyküsü MS için risk oluşturmaya yatkın görülmektedir.

Enfeksiyöz Mononükleoz öyküsü olan hastalarda MS gelişme riski normalden 2-3 kat daha fazladır. Bu ilişki EBV'nin direkt MSS'de inflamasyon oluşturarak veya moleküler düzeyde benzerlikten dolayı uygunsuz otoreaktif cevabın oluşması şeklinde açıklanmıştır (12-14).

Sigara nörotoksiktir ve inflamasyonu tetikler. Ayrıca sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha şiddetli hastalık seyrine sahip olabileceği ifade edilmektedir (15).

Düşük vitamin D düzeyleri birçok çalışmada artmış MS riski ile ilişkilendirilmiştir. MS'te yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ekvatoran uzaklaştıkça insidansın arttığı saptanmış ve takip edilen diğer çalışmalarda bu artışın güneş ışınlarına maruziyet ve D vitamin düzeyleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Düşük D vitamini ile MS gelişme riskini arttığı ve replasman ile bu riskin azaltılabileceğini vurgulayan birçok çalışma yayınlanmıştır (16-18).

2.1.5. İmmunopatogenez

Multipl skleroz (MS), immün infiltrasyon, akson kaybı ve demiyelinizasyon ile karakterize, merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik inflamatuvar ve nörodejeneratif bir hastalıdır. MS hastalarının çoğu, zamanla geri dönüşümsüz aksonal kayıp, nörodejenerasyon ve kalıcı sakatlık ile karakterize, zamanla sekonder progresif MS'e (SPMS) dönüşen, tekrarlayan ataklarla karakterize MS (RR-MS) ile başvururlar (19, 20).

Çalışmalarda 15 yaşından önce başka bir yere taşınma söz konusu ise kişinin yerleştiği bölgenin özelliğini gösterdiği, tersi durumda ise taşındığı bölgenin özelliklerini gösterdiği anlaşılmıştır. Bu gözlemler MS patogenezinde çevresel bir nedene işaret etmektedir (2).

MS'de kan-beyin bariyerinin (KBB) işlevini kaybettiği 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. MS'in akut inflamatuvar lezyonlar ve KBB'nin yıkılıyla başladığı düşünülmektedir. Kan damarlarının MS lezyonlarının merkezinde yer alması bu inancı desteklemektedir (21-27).

Santral sinir sistemi parankimi, immün sistemle afferent iletim için gerekli olan hücresel elemanlar yönünden fakir olduğundan immünolojik olarak

korunmuştur. İmmün kökenli SSS inflamasyonu kendine has özelliklere sahip olan KBB mevcudiyeti nedeniyle perifer inflamasyonlardan farklı seyreder (28).

Bu özellikler:

- A) Endotelial hücreler sıkı bileşkelerle bağlanırlar.
- B) Perifer endotel hücrelerine göre daha az pinositik vezikül içerirler.
- C) Mitokondriden zengindirler.

Kan-beyin bariyeri perisitler, perivasküler makrofajlar, endotel hücreleri ve astrositik ayaklı sonlanmaları içeren komplike bir bileşimdir. Aktive lenfositler inflamasyon olmasa dahi KBB'yi geçebilirler ve SSS ile etkileşirler (29, 30).

SSS enfeksiyonu ya da otoimmün atak gibi durumlarda T hücreleri KBB yıkımına yol açan ve beyin parankimi içine çok daha fazla sayıda aktifleşmiş lökosit girişine inflamatuvar kaskadı başlatmış olurlar. Santral sinir sistemine lökosit girişi birden çok yolla gerçekleşir (31, 32).

KBB'i geçen lökositlerin transendotelial migrasyonları birbirini takip eden bir dizi olay sayesinde olur. Selektinler ve onların ligandları, integrinler, endotelial hücre adhezyon molekülleri, kemokinler ve MMP'ler lökositlerin SSS'ne girişini sağlar. Öncelikle lökositler endotel tabakası ile bağlantı(tethering). Bu adım endotelial yüzeydeki selektinler tarafından yapılır. Bu adım sonrası lökositin endotelium üzerinde yuvarlanması (rolling) gerçekleşir. Ardından lökositlerin adhezyonu olur. Lökositler endotelial bazal membranı geçerek perivasküler bölgeye, oradan da beyindeki inflamasyon alanlarına giderler (27).

Kan-beyin bariyeri yoluyla SSS içine hücre migrasyonu sırasında subendotelial bazal membran degradasyonu meydana gelir. Membran degradasyonu matriks metalloproteinazlar (MMP) tarafından yapılır. VCAM-1/VLA-4 yolağının monositlerin migrasyonu sırasında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (30, 32).

Mikroglial hücreler SSS'de inflamatuvar bir ortamın oluşturulması ve sürdürülmesinde önemli rol üstlenirlerken, dendritik hücrelerse SSS'e giren T lenfositlere antijen sunumunda santral bir fonksiyon yürütürler. İmmün hücrelerin lezyona girmesi lezyondan kaynaklanan antijenleri perifere salar. Lenf nodunda dendritik hücreler antijeni işleyerek "kazanılmış immün cevaba" yol açar. Antijenik

peptidleri yüzeylerinde bulunan MHC class I veya MHC class II moleküllerine bağlayıp T hücrelerine sunarlar. CD8 T hücreleri MHC class I ile sunulan peptid antijenleri, CD4 T hücreleri ise MHC class II moleküllerine bağlanan antijenleri tanırlar. Antijen sunan hücrelerin salgıladığı kostimule edici moleküller T hücrelerinin aktivasyonuna sebep olur. B hücre cevapları da, T hücre cevapları gibi, dendritik hücreler tarafından aktive edilir.

MS'te kognitif yıkımın meningeal infiltratlardan kaynaklandığı ifade edilmektedir. Ayrıca, patolojik koşullar altında, SSS'inde doğal bağışıklık hücrelerinden olan mikroglia hücreleri pro-enflamatuar bir fenotip (M1) kazanır ve nöronları, oligodendrositleri ve kan-beyin bariyerini (KBB) bozar. Doğal öldürücü (NK) hücreler, NK-T hücreleri, dendritik hücreler, gd-T hücreleri ve mast hücreleri, MS semptomlarının ilerlemesinde rol oynayan diğer doğal bağışıklık bileşenleridir (33-35).

Antikorlar, kompleman faktörleri, sitokinler ve kemokinler dahil olmak üzere birçok humoral faktör nöroaksonal hasar ve buna müteakip sakatlığa önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Mikroglial hücreler tarafından salınan proinflamatuar sitokinlerin ve mediatörlerin lenfositleri ve makrofajları aktive ettiği ve bu immün hücrelerin mikroglial aktiviteyi artıran humoral mediatörleri aktifleştirdiği bilinmektedir. Bu nedenle, MS'in ileri aşamalarında, M1 mikroglia, T yardımcı (Th) 1 hücreleri, Th17 hücreleri, makrofajlar ve diğer doğal bağışıklık hücreleri arasında bir pro-enflamatuar geri besleme döngüsü kurulmaktadır (34-36).

SSS'de mikroglia hücreleri artıkları temizlemektedirler. Ancak bu hücreler nöronlara ve oligodendrosit prekürsör hücrelerine karşı toksisite gösterebilir ve özellikle pro-enflamatuar M1 fenotipine dönüşürken santral sinir sistemine sızan T hücreleri olması halinde matrix metaloproteinazlar, enflamatuar sitokinler (örn., IL-6, IL-1b, TNF-a), glutamat nitrat, nitrat oksit, serbest radikaller (reaktif oksijen ve azot türleri) salgılayarak bu hücrelere karşı santral sinir sistemini reaktif edebilir (34-37).

Mikroglial hücreler santral sinir sisteminde antijenleri lenfositlere sunarlar. Ayrıca anti-enflamatuar M2 mikroglia hücreleri; immünosupresif sitokinleri (örneğin, IL-10) ve nörotrofik faktörleri (örneğin insülin benzeri büyüme faktörü-1, beyin derive nörotrofik faktör, ferritin) serbest bırakarak aksonal rejenerasyon ve

remiyelinizasyonu teşvik ederler. Aynı zamanda debris fagositize ederler ve inhibitör hücre dışı molekülleri uzaklaştırırlar, böylece remiyelinizasyon sağlanmış olur (38).

Bu nedenle M1 mikroglia aktivasyonu, hastalık progresyonunda önemli bir adımdır. Artmış pro-enflamatuar mikroglia aktivitesinin astrosit disfonksiyonuna neden yol açtığı, kan beyin bariyerini bozduğu, santral sinir sistemine lenfosit / makrofaj alımını arttırdığı, nöroplastisiteyi azalttığı, remiyelinizasyonu engellediği, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonu artırdığı gösterilmiştir (34-36).

Tüm bu sebeplerden; kortikal gri maddedeki perivasküler mikroglia kümeleri deneysel ensefalomyelit çalışmalarında dizabilite progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (39).

MS'te mikroglial aktivitenin genişlemesi öncelikle tall-like benzeri reseptörler (TLR) ve nod-like benzeri reseptörler (NLR) gibi patojen tanıma reseptörlerinin aktivasyonu ile olur. Bu reseptörler sadece lipopolisakaritler gibi patojen türevli moleküller tarafından değil, aynı zamanda ATP molekülleri ve MS'te yükselen high mobility group box 1 (HMGB1) gibi hasarla ilişkili moleküller tarafından aktive edilir. Bu reseptörlerin aktivasyonu birçok hücre içi enflamatuar yol molekülünü (örneğin NFkB, NLRP inflammatuar kompleksi) tetikleyerek, pro-enflamatuar sitokinlerin ve diğer toksik mediatörlerin salınımına neden olmaktadır (40, 41).

Chitinaz-3 benzeri protein 1 (YKL-40 olarak da bilinen CHI3L1), mikroglia ve astrositler de dahil olmak üzere çeşitli hücreler tarafından üretilen bir glikoproteindir. CHI3L1'in beyin omurilik sıvısı (BOS) artmış seviyeleri, klinik olarak izole edilmiş sendromdan (KIS) RR-MS'e dönüşüm olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, RR-MS hastalarında CSF CHI3L1 seviyelerinin artması, MS'de artmış dizabilite skorları tempolu işitsel seri ekleme testi (PASAT), genişletilmiş sakatlık durum ölçeği (EDSS) ve sekonder progresif MS 'e dönüşüm riskini artırdığı ifade edilmektedir (42, 43).

Mikroglia hücreleri tarafından salınan pro-enflamatuar sitokinler, nöronal fonksiyon ile etkileşime girmekte ve çeşitli yollardan dizabiliteye neden olmaktadır. Bunlar arasında ilginç bir etki mekanizması, normal santral sinir sistemi işlevlerinin korunması için gerekli olan nöroplastisitenin bozulmasıdır (44).

Deneyisel ensefalomyelit (EAE) çalışmaları, IL-6 ve IL-1b gibi proinflatuar sitokinlerin, nörotransmitter salımını ve nörotransmitter reseptör ekspresyonunu değiştirebildiğini göstermiştir. Örneğin, siponimod tarafından sitokin üretiminin inhibisyonu, EAE'nin bir fare modelinde glutamaterjik ve GABAerjik sinaptik aktarımı zayıflatmıştır (45).

Ayrıca, MS hastalarının beyin dokuları üzerinde yapılan çalışmalarda IL-1b'nin neden olduğu glutamat aracılı uyarıcı postsinaptik akımların potansiyel olarak nörodejeneratif hasara ve hastalığın ilerlemesine neden olduğu gösterilmiştir (46).

Öte yandan, IFN-g ve TNF-a indoleamin gibi sitokinler 2,3-dioksijenaz (IDO) ve triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO) enzimlerini aktive eder ve böylece triptofan-kinurenin yolu aktifleşir. Bu yolun yan ürünleri olan kinolinik asit ve kinurenik asit, sinaptik nörotransmitter reseptör fonksiyonlarına müdahale eder. Nörotoksik kinurenin metabolitlerinin seviyeleri, EAE'li hayvanlarında sakatlık ilerlemesine yol açar. Kinurenin inhibitörleri ise triptofan-kinurenin yolağının dahil olduğu EAE'nin klinik semptomlarını iyileştirmektedir. Kısaca, mikroglial aktivasyon ile triptofan-kinurenin yolu aktivitesinin artırılması astrositik glutamat taşıyıcıların ekspresyonunun azaltılmasıyla sonuçlanır. Buna bağlı artmış glutamaterjik toksisite sitokinlerin salınmasının artırır. Bu da nöronal ve oligodendrositik ölüme neden olur (47, 48).

MS'te mikroglia hücrelerinin MS 'de hastalık progresyonu üzerine etkisi mikroglia inhibitörleri ile yapılan tedavi çalışmalarından kaynaklanmaktadır. Güçlü ve seçici bir tirozin kinaz inhibitörü olan masitinib tedavisi ile progresif MS hastalarında fonksiyonel test skorlarında iyileşme sağlanmıştır (49) .

Benzer şekilde, bir fosfodiesteraz inhibitörü olan ibudilast tedavisi ile MS hastalarında dizabilite ve beyin atrofisine karşı koruma sağlamıştır (50).

Son olarak, bir başka mikroglia inhibitörü olan minosiklin klinik izole sendromdan MS'e dönüşümde önleyici bir etki göstermiştir (51).

Astrositlerin immünolojik fonksiyonları gösterdiği ve enflamatuar koşullar altında doğuştan gelen bir immünite bileşeni olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. Mikroglial aktivasyon, artan nöronal eksitasyon, artan oligodendrosit kaybı, bozulmuş remiyelinizasyon ve kan beyin bariyerinde bozulmaya yol açan hücre dışı

glutamat tamponlama aktivitesinde işlevsizlik ile karakterize astrosit disfonksiyonu ile sonuçlanır. BOS astrositik glial fibril asidik protein (GFAP) düzeyleri, RR-MS hastalarının EDSS skorları ile doğrudan ilişkilidir. GFAP düzeyi yüksek olan MS hastalarında GFAP düzeyi düşük olanlara göre EDSS puanı 3.00 puan daha yüksektir. Astrositlerin, Th1 ve Th17 tipi immün hücre seviyelerini azaltan ve remiyelinizasyonu teşvik eden anti-enflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-27'yi ürettiği bilinmektedir. M1 mikroglia aktivitesinin artması nedeniyle astrosit fonksiyonlarının bozulması MS progresyonuna yol açabilmektedir (38).

MS lezyonları primer olarak otoreaktif T hücreleri içermesine ve T hücrelerinin hastalığın ana sebebi olmasına rağmen B hücrelerine yönelik tedavilerin faydalı etkileri hastalığın immünopatogenezinde B hücrelerinin önemini göstermiştir. B hücreleri, antijen sunumu, proinflamatuvar sitokin ve otoantikor üretimi yoluyla MS indüksiyonuna katkıda bulunurlar (52, 53).

Son zamanlarda MS hastalarının meninkslerinde tersiyer lenfoid organlara benzeyen B hücre agregatları keşfedilmiş ve bu yapıların kortikal MS lezyonları ile ilişkili olduğu bulunmuştur (54).

MS'te sadece BOS'da bulunan oligoklonal bantların varlığı; kızamık, kızamıkçık ve varicella zoster virüslerine karşı bir intratekal polispesifik antiviral bağışıklık yanıtının saptanması ve somatik hipermutasyona uğrayan B hücrelerinin gösterilmesi santral sinir sisteminde otoaktif B hücre farklılaşmasını göstermektedir (53).

Ayrıca otoreaktif B hücrelerinin MS hastalarının beyin omurilik sıvılarında hastalığın erken evrelerden beri bulunması ve klinik izole sendromun MS'e dönüşümünün periferik kandaki artan B hücresi seviyeleri ile ilişkili olduğunun saptanması MS 'de B lenfositlerin önemini bir kez daha göstermektedir (55).

Meningeal agregatların varlığı ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkili olması B hücrelerinin MS 'in ortaya çıkışında rolü olabileceğini düşündürmektedir. Meningeal B hücresi infiltratları ve tersiyer lenfoid organlar genelde kortikal subpial lezyonlara yakın olarak ortaya çıkar ve bilişsel bozulma, beyin atrofi, nöroaksonal dejenerasyon ve dizabilite ile ilişkilidir (54).

Bu bulgular doğrultusunda MS hastalarının kortikal lezyonları ile yapılan gen ekspresyon çalışmalarında DNA onarımı, aksonal taşınma, oksidatif stres, apoptoz ve remiyelinizasyondan sorumlu IgG ile ilişkili moleküllerin ekspresyon seviyelerinde anlamlı artış saptanmıştır (56).

Ayrıca progresif seyirli hastalık formlarına sahip MS hastaları, RR-MS hastalarına kıyasla IgG ve kompleman içeren daha fazla santral sinir sistemi lezyonuna sahiptirler (57).

Tersiyer lenfoid organların yapısı ve hücrel komponentleri devam eden araştırmalarla giderek daha fazla anlaşılmaktadır. Tersiyer lenfoid organlar; esas olarak antikor üreten plazma hücreleri ve Th17 tipi CD4 + hücrelerinden oluşur ve bu nedenle vücudun diğer lenfoid organlarına benzer. Hücrelerin maturasyonu ve yüksek afiniteli antikorların üretimi için hayati öneme sahip olan foliküler dendritik hücreler tersiyer lenfoid organlarda bol miktarda bulunur. Thelper hücrelerin de B hücrelerini tersiyer lenfoid organ oluşumu için çeken kemokinleri salgılamak suretiyle bu organların oluşumunda önemli rol oynadığına dair kanıtlar mevcuttur. Özellikle MS hastalarının T hücrelerinin immünizasyonu veya pasif transferi ile indüklenen EAE’de tersiyer lenfoid organlar deney hayvanlarının santral sinir sisteminde de oluşabilir (54).

MS’de B hücresi kaynaklı beyin hasarının ana suçlusu olarak olgun B hücrelerinin başlıca ürünleri olan antikorlar gösterilmektedir. BOS’a özgü oligoklonal bantlar, intratekal otoreaktif B hücresi aktivasyonu sonucu oluşan immünglobin birikimidir. BOS ‘da artmış IgM oligoklonal bantlar ve BOS IgM endeksi, MS’te hastalık progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle, miyelin reaktif IgM tipi oligoklonal bantlar, uzun vadeli (10 yıl kadar) hastalık ilerlemesini öngörebilir. Aksine, IgG tipi oligoklonal bantlar uzun süreli hastalık ilerlemesinin öngörülmesinde eşit derecede yararlı bulunmamıştır (43).

Son on yılda MS hastalarında yeni antikor tanımlanmıştır. Glial hücreli yüzey moleküllerine (örneğin, nörofascin-155) ve aksonal antijenlere (neurofilament light chain and contactin-1) karşı yöneltilmiş antikorlar MS’te dizabilite ile ilişkili bulunmuştur. Serum nörofilament hafif zincir antikor düzeyleri SP-MS ve primer progresif MS (PP-MS) hastalarında anlamlı derecede yüksektir (58).

Ayrıca, bu antikorlarla inkübe edilen primer nöronal hücreler, azalmış viabilite gösterir miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ile immünize EAE hayvanlarında nörofilament hafif zincir antikorlarında dahil olduğu nöroaksonal dejenerasyon santral sinir sistemi inflamasyonu ve buna binaen şiddetli hastalık aktivitesi izlenir (59).

Neurofascin-155 ve contactin-1, paranodal aksolemmal membran ile miyelin kılıfın bağlanmasında rol oynayan adezyon molekülleridir. Bu antikorlar temel olarak kronik enflamatuar demiyelinizan polinöropati (CIDP) hastalarının serumlarında bulunur ve nodopati adı verilen spesifik bir mekanizma ile sinir iletiminin azalmasına yol açar (60).

Neurofascin-155 ve contactin-1 antikorları MS hastalarında da mevcuttur ve bu antikorların deneysel ensefalomyelit modeli çalışmalarda deney hayvanlarına uygulanmasının kompleman birikimi ve santral sinir sisteminde nöronal hasara neden olduğu gösterilmiştir. Bu antikorlar, MS'in progresif formlarında daha yaygındır ve EDSS skorlarının artması ile ilişkilendirilmişlerdir (11).

2.1.5.1. Kompleman regülatuar sistem

Kompleman sistemi (CS) sıralı olarak aktifleşen direkt lizis ve/veya fagositoz yoluyla hücre ölümüne yol açan çözümlü serum proteinleri kaskadına verilen isimdir. Memelilerde CS'nin içerdiği 30'dan fazla protein esas olarak karaciğer tarafından sentezlenir. Literatürdeki kanıtlar, CS'nin humoral immünitede T hücrelerin immün modülasyonu ve kendi nükleer antijenleri için tolerans düzenlemesinde önemli rol oynadığını göstermektedir (61-64).

CS patojen bakteri virüs gibi ajanlara karşı savunmada efektif rol oynamasına rağmen organizmada hücre hasarı potansiyeli mevcuttur. CS 'nin aktivasyonu; Klasik yolda (antikor bağımlı), alternatif yol (spontan) ve lektin yolu (mannoz bağlayıcı lektinler) aracılığı ile gerçekleşir (61, 65).

Klasik yol (humoral güçlü mekanizma) C1 ile antikor-antijen bağışıklık kompleksinin sabit fraksiyonunun etkileşimi ile aktive edilir. C1 kompleksi (C1q, C1r, C1s) oluştuktan sonra C1s parçalanarak C4 ve C2 nin parçalanmasına yol açar. C4b parçası patojen hücre zarına bağlanır ve C2anın bağlanmasını sağlar. Oluşan C4b2a kompleksi ise klasik yol için C3-konvertaz olarak görev yapar (66, 67).

Alternatif yol karbonhidratlardan zengin mikroorganizma yüzeyi tarafından doğrudan aktive edilebilir. Faktör B (alternatif yoldaki C2) , Faktör D ile ayrıldıktan sonra C3b ye bağlanır. C3bBb kompleksi ise C3 konvertaz olarak görev yapar. Properdin ise diğer C3 moleküllerini parçalayan C3bBb kompleksini stabil hale getirir (68, 69).

Lektin yolu mannoz bağlayıcı lektin (hedef mikroorganizma yüzeyinde bulunan karbonhidrat yapıları molekül) ile aktive edilir. MBL kalsiyum bağımlı lektinlerin bir üyesidir ve C1q benzeri bir yapıya sahiptir. MBL aktivasyonu ile MASP1-2-3 (MBL ilişkili serin proteaz)aktivasyonu sonrasında C4 C2 bölünmesiyle C3-konvertaz (C4b2a) ve C5-konvertaz (C4b2a3b) üretir (70, 71).

Üç yol da C3 konvertaz oluşumu ile sonuçlanır. C3 konvertaz da C5 konvertaz (C3 konvertaz kaynaklı) ile birleşir. C5; C5a ve C5b'ye ayrılır. C3a ve C5a güçlü anafilatoksinlerdir. C5b- C6, C7, C8 ve C9 birleşerek membran atak kompleksini oluşturur. Membran atak kompleksi ise hedef hücrenin rüptürüne yol açar (72-74).

Kompleman sistemi external antijen-direkt antikor tarafından yönlendirildiğinde son ortak yolun belirsiz aktivasyonu dokulara zarar verebilir. Bunlara karşı kompleman sistemi çözünebilir ve hücre zarına bağlı moleküller tarafından güçlü bir şekilde düzenlenir (75).

Otolog lizis düzenleyici olarak hücre zarında CD55 (DAF - bozunma hızlandırıcı faktör) ve CD59 (MIRL- reaktif lizis membran inhibitörü) mevcuttur. CD55, C3 ve C5-konvertazların oluşumunu engeller. CD59 ise C9'un C5b-8 kompleksine bağlanmasını önleyerek membran atak kompleksinin oluşumunu engelleyen, kompleksinin oluşumuna doğrudan müdahale eden tek zar proteimidir (76, 77).

CD55 glikosilfosfatidilinositol (GPI) ile hücre zarına bağlanır; farklı hücre tiplerinde çözünür formda bulunur. CD55, NK hücrelerin aracılık ettiği lizise karşı hücreleri korur. Ayrıca hücreler arası adhezyon molekülü(lökositlerdeki CD97) ve virüsler için reseptör görevi yapar (78-80).

CD59 lökosit antijen 6 ailesine (Ly-6) ait, yaklaşık 20 kDa'lık GPI ile hücre zarına bağlı küçük bir küresel glikoproteindir. MAK lityum kompleksinin yetersiz

biriktirilmesi nedeniyle organizmanın kendisine zarar vermedeki önleyici rolüne binaen bu protein çoğu dokuda ve dolaşımdaki hücrelerde yaygın olarak eksprese edilir (75)

Kompleman sistemin demiyelinizasyondaki rolü yakın zamana kadar göz ardı edilmiştir. MS'te dizabilite arttıkça, kompleman faktör depoları olan santral sinir sistemi lezyonlarının sayısı artma eğilimindedir. İlginçtir ki, bu kompleman faktörler arasında C1q dolaşımdaki antikorlar tarafından aktive edilir ve MS lezyonlarında bol miktarda bulunur. C1q IgG birikintileri, miyelin proteinleri ve makrofajlarla kolokelize olur. Bu bulgular, membran atak kompleksi oluşumuna ve ardından miyelin yıkımına yol açan antikorlarla aktivasyon üzerine miyelin kılıflarında kompleman faktörlerin biriktiğini göstermektedir. Kronik MS plaklarının kompleman proteinleri (C3, faktör B, C1q) ve bunların aktivasyon ürünleri (C3b, iC3b, C4d, terminal kompleman kompleksi) ve inhibitörlerini (faktör H, C1-inhibitörü, clusterin) içerdiği tespit edilmiştir. MS lezyon oluşumunun ilk evresindeki demiyelinizan lezyonların başlangıçtaki bir heterojenitesi hastalık ilerledikçe kaybolabilir. Fagositik makrofajlardaki kompleman, antikor ve Fc reseptörlerinin varlığı, antikor ve kompleman-aracılı miyelin fagositozunun demiyelinizasyonun baskın mekanizması olduğunu göstermektedir. Kompleman sistem aktivasyonu ve C5b-9 terminal kompleksi, litik dozlarda demiyelinizasyona neden olur. Buna karşılık, sublitik C5b-9 oligodendrositleri apoptotik hücre ölümünden koruyabilir, bu da kompleman sistemin ikili bir rol üstlendiğini göstermektedir Terminal kompleksin zararlı etkisi IgG veya IgM anti-miyelin antikorları içeren serum ile muamele edilmiş miyelinli santral sinir sistemi eksplant kültürlerinde demiyelizasyonun in vitro gösterilmiştir. Antikor ve C8 tüketen serum (C8D) 'ye maruz kalma demiyelinizasyona neden olmadığı ancak C8 ilavesi ile yoğun demiyelinizasyon saptanmıştır. Anti-galaktoserebrosid dahil anti-miyelin antikorları ile eksplantlarda demiyelinizasyon oluşturmak için kompleman için gerekliliği tespit edilmiştir. Son zamanlarda, miyelin spesifik MS antikorlarının kompleman bağımlı oligodendrosit kaybı ve demiyelinizasyona neden olduğu gösterilmiştir. İnsan miyelin ve oligodendrosit hücreleri CD59 ve CD55 kompleman regülatuar proteinleri içermediğinden tamamen kompleman saldırılarına açıktır (57, 81).

Sublitik C5b-9 sitokrom c salınımını ve böylece de kaspaz 9 ve kaspaz 3 aktivasyonunu engelleyerek apoptozu önler. Sublitik C5b-9 proapoptotik faktör bad,

ser136, ser112 fosforilasyonunu sağlayarak bad / bcl-xl kompleksinin ayrışmasına neden olur. Bad, sitoplazmada 14-3-3 proteini ile birleşerek sekestre edilir. Anti-apoptotik faktör olan bcl-xl dış mitokondriyal zarda sitokrom c salınımı ve ardından kaspaz aktivasyonunu sağlayan pro-apoptotik faktörler olan ve bak'ın oligomerizasyonunu inhibe eder (82).

Sublitik C5b-9 ayrıca pro-apoptotik faktör bcl-xl'nin kaspaz 8 ile bölünmesini inhibe ederek FasL ve TNF α kaynaklı hücre ölümünü de inhibe eder. Bu inhibisyon, kaspaz8 inhibitörü olan flip ekspresyonunun arttırılmasıyla sağlanır. Bütün C5b-9 etkileri fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) -Akt sinyal yolu ile sağlanır (83).

2.1.5.2. MS'te biyobelirteç olarak kompleman bileşenleri

MS hastaları ile sağlıklı bireylerin plazma ve BOS örneklerinde C1s düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte kayda değer bir çalışmada RRMS ve SPMS hastalarında C1q BOS seviyelerinde kontrollere kıyasla anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Ek olarak plazma C1 inhibitörü (C1INH) seviyeleri MS'li hastalarda kontrollere göre anlamlı derecede yüksektir. Üstelik MS olmayan hastalara kıyasla mannoz bağlayıcı lektin (MBL) ve MBL ile ilişkili serin proteaz-2 (MASP-2) de MS hastalarının plazma örneklerinde anlamlı olarak artmıştır (81).

Literatürde MS hastalarında kontrollere kıyasla artmış plazma C3 ve C4 bileşen düzeyleri artış saptandığı ancak bu durumun sadece progresif formlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaştığı bildirilmektedir(84).

C3 seviyelerinin MS hastalarının BOS örneklerinde yükseldiği ve Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) ve beyin MRG lezyonlarının sayısı (≥ 9 serebral lezyon) ile korele bir artış olduğu belirlenmiştir. Nörofilament hafif zincir seviyeleri de (NFLC) nöronal hasar için belirteç olarak kabul edilmektedir. En yüksek C3 seviyeleri progresif MS hastalarında, özellikle primer progresif MS (PPMS) hastalarında saptanmıştır. Buna karşılık, NFLC BOS düzeyleri RR-MS hastalarında daha yüksek olarak ölçülmüştür. Relaps hastaları ile remisyonadaki hastalar arasında C3 BOS düzeyleri arasında fark saptanmadığı ifade edilmektedir (85).

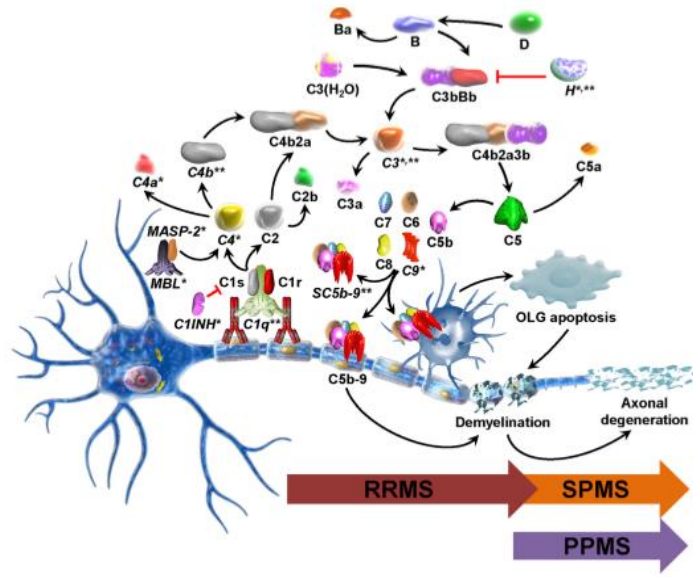


Fig. 1 Complement system as a biomarker of disease activity and phenotype. Various complement components have the potential of being biomarkers either of disease activity or of an MS phenotype. The most important complement components are marked with single asterisk (*) when they are possible biomarkers in plasma and with double asterisks (**) when they represent biomarkers in CSF. Complement system activation and the C5b-9 terminal complex, when present at lytic doses, lead to demyelination. In contrast, sublytic C5b-9 can protect OLG from apoptotic cell death, indicating a dual role for complement in demyelination. Human myelin and OLG are vulnerable to complement attack because they lack some of complement surface inhibitors. Classical pathway is usually activated when the C1 complex binds myelin-specific autoantibodies through its C1q component. The

C1s-induced cleavage of C2 and C4 results in the generation of the classical pathway C3 convertase C4b2a. Lectin pathway is activated when MBL binds to mannose residues on the surface of a pathogen and activated MASP-2 which leads to the formation of C3 convertase. C3 convertase cleaves the C3 component and the resulting C3b participates in the formation of the C5 convertase, C4b2a3b. In the alternative pathway, factor B bound to the C3b generated through spontaneous hydrolysis of C3 (C3(H₂O)) is cleaved by factor D and the resulting Bb fragment forms with C3b the alternative pathway C3 convertase, C3bBb, which amplifies the cleavage of C3. C5 convertase acts on C5 which is cleaved into C5a and C5b. C5b initiates the terminal pathway which leads to the formation of C5b-9 terminal complex

Şekil 2.1. Kompleman bileşenlerinin MS progresyonundaki rolü (81).

Çalışmalarda C4' ün bölünmesiyle oluşan C4a ve C4b seviyeleri RR-MS hastalarında yüksek bulunmuş ayrıca atak ve remisyon dönemlerindeki düzeyleri ve EDSS korelasyonu ile ilgili anlamlı veri elde edilememiştir(81).

Ayrıca MS hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük plazma C9 seviyeleri saptanmıştır. MS'li hastaların BOS örneklerinde artan kompleman C5b-9 terminal kompleksleri bu hastalarda kompleman aktivasyonunu düşündürmektedir (81).

2.1.5.3. Alternatif yol

Plazma faktör B seviyelerinde ve onun aktivasyon ürünü Bb düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla MS hastalarında bir fark saptanmamış olup akut RR-MS' de stabil RR-MS'e kıyasla yüksek B faktörü konsantrasyonları bildirilmiştir (84).

Alternatif yolun ana düzenleyicisi olan kompleman faktör H, C3b'yi tanıma ve bağlama kabiliyetine sahip tek zincirli bir serum glikoproteinidir. Bu nedenle, C3

ve C5'in enzimatik aktivitesini düzenler. Faktör H, sialik asit ve glikozaminoglikan zincirlerini ayrıştırarak kompleman aktivasyonunu önler. Serum faktörü H düzeyleri PP-MS ve SP-MS'de kontrol ve RR-MS'li hasta gruplarına kıyasla anlamlı artmıştır. Bu çalışmada H faktörünün, SP-MS'yi RR-MS'den ayırmak için alternatif bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca progresif MS 'i olan hastalarda hastalık şiddeti ile korele giderek artan faktör H serum düzeyleri saptanmıştır (84).

Kompleman komponentleri ve aktivasyon ürünleri çeşitli MS alt tiplerini ayırt etmenin yanı sıra sağlıklı kontrollerden ayırt etmelerine yardımcı olabileceği düşünülmektedir. RGC-32, FasL ve IL-21'in, MS nüksünün tespiti için potansiyel biyobelirteçler olarak da hizmet edebileceğine dair yayınlar mevcuttur (81).

Hastalık progresyonu ile ilgili ELISA bazlı serum sitokin ölçümleri hatalı sonuç verebilmektedir. Flow sitometri ile hücre içi sitokin seviyelerinin ölçülmesine veya kültürde üretilen süpernatant sitokin seviyelerinin ölçümü ve antijenle uyarım sonrası periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) saptanmasına dayanan ölçümler daha doğru sonuç vermektedir.

TNF-a, IL-1b, CXCL1 ve CXCL5'in serum antijenle uyarım sonrası periferik kan mononükleer hücrelerinin ölçüm düzeyleri EDSS skorları ile korele bulunmuştur. Ancak bu ilişkiye sebep olan mekanizmalar henüz açıklanamamıştır. TNF-a ve IL-1b mikroglia kaynaklı oksidatif stres ve nöronal apoptozda yer alırken, TNF-a, CXCL1 ve CXCL5 güçlü nötrofil kemotaktik faktörlerdir. Tüm bu faktörler MS'de hastalık progresyonunda doğal bağışıklığın önemini vurgulamaktadır (38).

Düşük Thelper 2 seviyeleri ve regülatuar T hücresi (Treg) sitokinleri olan IL-4 ve IL-10, MS'de yüksek EDSS skorları ile ilişkilendirilmiştir. Aynı şekilde, azalmış periferik kan Treg prevalansı, EDSS skorunun artması ile ilişkilidir. Bu bulgular eşliğinde Th2 ve Treg hücrelerinin MS'i önleyici etkisinden söz edebiliriz (38).

Daha yakın zamanlarda, çeşitli efektör fonksiyonlar sergileyen başka Th hücre alt kümeleri tanımlanmıştır. Bunlar arasında IL-6'nın ve büyüme faktörü- β (TGF- β) varlığında farklılaşan Th17 mevcuttur. Dahası, IL-21, TGF- β ile birlikte, Th17 hücre farklılaşmasını ve immün yanıtın amplifikasyonunu sağlar. Bu nedenle

farklılaşmış Th17 tarafından üretilen IL-21, IL-23 reseptörünün ekspresyonunu belirleyen otokrin döngü oluşturabilir (86, 87).

Th17 fenotipi IL -23 reseptörünün ekspresyonunu artırarak IL-23 patojenitesini güçlendirip artırmaktadır. Buna karşılık IL-23 de Th17 etkisini artırmaktadır (88).

Transkripsiyon faktörü retinoik asit reseptörüne bağlı artık reseptör gamma-T (ROR γ t), Th17 hücreleri üzerinde eksprese edilir. ROR γ t, ROR α ve sinyal transdüseri ve transkripsiyon 3'ün aktivatörü (STAT3) de dahil olmak üzere farklı transkripsiyon faktörlerini yönetir. Antijene spesifik uyarım üzerine Th17 hücreleri, IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-6, IFN- γ ve granülosit monosit kloni uyarıcı faktör (GM-CSF) dahil olmak üzere kendine özgü bir sitokin grubu üretir, hepsi enflamatuvar yanıtın üretilmesinde yer alır (89, 90).

Th17 hücrelerinin işlevi, Th1 ve Th2 hücreleri tarafından etkin bir şekilde yönetilemeyen birden fazla patojene karşı immün yanıtları aktive etmektir. Bu nedenle Th17 hücreler diğer immün hücelere özellikle nötrofillere ve makrofajlara bağlanabilir ve hücre içi hücre dışı bakteri mantar ve diğer parazit enfeksiyonlarına karşı koruyucu rol üstlenir (91).

Th17 hücreleri, akciğer ve bağırsak gibi mukozal yüzeyler üzerinde nötrofillerin toplanmasını ve anti-mikrobiyal faktörlerin ekspresyonunu düzenleyen pro-enflamatuvar tehlike sinyallerinin aktivasyonunu sağlarlar. Nötrofil aktive edici faktörler dahil olmak üzere doğal immün genlerin uyarılması, antimikrobiyal peptitler ve akut faz proteinleri Th17 hücrelerin savunma işlevlerini yerine getirmelerine yol açar. Bununla birlikte, sitokin profilleri ve diğer immün hücre tiplerini yönetebimeleri nedeniyle, aşırı derecede pro-enflamatuvarlardır ve çeşitli otoimmün hastalıkların indüklenmesinde rol oynarlar (92, 93).

İnce bağırsak lamina propria'sında ROR γ t eksprese eden sabit durumdaki Tcell popülasyonu sayesinde spesifik lüminal kommensal mikrobiyotası korunmuş olur (94).

IL-17, Th17 tarafından salınan ana sitokindir. IL-17 sitokin ailesi altı üyeden meydana (IL-17A-F) gelmektedir. Ana izoform, disülfid ile bağlı homodimer olarak salgılanan IL-17A'dır. IL-17A ve IL-17F'nin benzer biyolojik aktivitelere sahiptir ve

sinyalleri IL-17RA ve IL-17RC'nin alt üniteleri tarafından oluşturulan ortak reseptör IL-17 reseptörüne (IL-17R) iletilir. Bu ailenin en çok çalışılan sitokini olan IL-17A mikrobiyal enfeksiyonlara karşı vücudu savunmada kritik öneme sahip pro-inflamatuar bir sitokindir; otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar ve malignite ve sistemik enfeksiyonların çözümlenmesinde rol oynar (95-97).

IL-17R ailesi beş üyeden (IL-17RA -17RE) homodimer ve heterodimerlerden oluşur. IL-17R epitelyal, endotelyal hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar gibi hücre tipleri üzerinde eksprese edilir. IL-17R nükleer faktör kappa (NF- κ B) ve aktivatör 1 (ACT1) adaptörü ile bileşerek NF- κ B'yi, mitojen aktive edilmiş protein kinazları (MAPK'lar) ve CCAAT / arttırıcı protein (C / EBP) yollarını indüklemek için kullanılan bir hücre dışı fibronektin III-benzeri domain ve bir sitoplazmik SEFIR [SEF (FGF reseptörüne benzer eksprese edilen molekül) / IL-17R] içerir (93, 98).

IL-17, NF- κ B aktivasyonu ile çeşitli sitokinlerin ekspresyonunu artırır. NF- κ B'nin aktivasyonu, bir sinyal transdüktörü olarak tümör nekroz faktörü reseptörüne bağlı faktör-6 (TRAF-6) adaptör proteinini ve diğer sinyal molekülleri mACT1 ve TRAF6'ya bağlı TGF-aktive edilmiş kinazı (TAK1) 'i gerektirir (97).

Üç farklı MAPK sınıfı IL-17 sinyalini düzenler: ekstraselular signal-regüle kinazlar (ERK1 ve ERK2), stres kaynaklı c-Jun N-terminal kinazlar (JNK-1 ve JNK-2) ve p38 MAPK. Ayrıca IL-17, Janus kinazları (JAK'lar) ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) dahil olmak üzere diğer aşağı akış yollarını aktive edebilir (99).

Enflamatuar cevap sırasında IL-17 sinyalleri, sitokinleri ve kemokin üretimini geliştirme, pro-enflamatuar yanıtı arttırma ve yayma ve enfeksiyon bölgesine immün hücreleri çağırma yeteneğine sahiptir. Bu amaçla, IL-17, pro-enflamatuar ve hematopoietik sitokinleri, kemokinleri ve immün hücre kemoattraktanlarını, antimikrobiyal peptitleri ve matriks metaloproteinazlarını (MMP'lar) kodlayan genlerin fibroblastlardan, endotelyal ve epitelyal hücrelerden ekspresyonunu teşvik eder. Bu mekanizmalar, enflamasyona yanıt olarak enflamatuar hücrelerin kemotaksisini garantiler (91).

IL-17A ve diğer IL-17 familya sitokinleri, sadece Th17 hücreleri tarafından değil, aynı zamanda diğer immün ve immün olmayan hücreler tarafından da üretilir. Aslında, immün sistemin aktivasyonunu içeren farklı koşullar altında, makrofajlar

gibi diğler seçici hücre alt tipleri,doğal öldürücü hücreler,dentritik hücreler ve $\gamma\delta$ T hücreleri IL-17 üretir. Dahası intestinal Paneth hücreleri IL-17 üretebilmektedir (100, 101).

Disregüle IL-17 üretiminin farklı otoimmün hastalıklarda rol oynadığı gösterilmiş ancak mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Son zamanlarda çeşitli çalışmalar; Th17 hücre farklılaşması için kritik olan IL-12 ve IL-23, IL-1 veya IL-6'nın aktivitesinin bloke edilmesinin MS, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sedef hastalığı, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisi için etkili olduğunu ortaya koymuştur. Tutarlı bir şekilde anti-IL-17A tedavileri bu hastalıklarda etkilidir ancak bu tedaviler fırsatçı enfeksiyon riskini artırmaktadır (102, 103).

Çoğunlukla deneysel otoimmün ensefalomyelit (EAE) modelli çalışmalar klinik çalışmalar ve hayvan modeli çalışmalarından elde edilen kanıtlar, Th17 hücrelerinin MS'teki rolünü ortaya koymuştur. Hem MS hem de EAE'de, akut faz sırasında beyin parankiminde T lenfositleri bulunur. Mikroarray temelli yaklaşımlar, Th17 hücrelerinin tanımlanmasından önce bile MS plaklarında, IL-17'nin normale kıyasla artmış ekspresyonunu göstermiştir (104, 105).

Th17 hücreleri özellikle relaps sırasında, MS hastalarının beyin omurilik sıvısı (BOS) ve periferik kanında da artmaktadır. Manyetik rezonans görüntülemeye artan hastalık aktivitesi Th17 ve IL-17 konsantrasyonundaki artışla paralel seyretmektedir. MS relapslarında artan Th17 ve IL-17'nin kan beyin bariyerini geçerek nöroinflamasyonu artırdığı gözlemlenmiştir (91).

Th1 hücreleri EAE'de anlamlı bir şekilde yer alır ve INF γ ve TNF-a'nın üretilmesi, bu hücrelerin hastalığı indükleyebilme yeteneği için bir belirteç olarak kabul edilir. Bununla birlikte, birçok çalışma Th17 hücre popülasyonunun genişlemesi için gerekli olan IL-23'ün EAE'yi IL-12 ve INF γ üreten Th1 hücrelerinden daha güçlü bir şekilde hastalık gelişimine yol açtığını göstermiştir (106, 107).

Farelerde pasif transfer çalışmaları Th17 hücrelerin EAE'yi desteklediğini ve sayılarının hastalık ciddiyeti ile korele olduğunu göstermektedir. Anti-IL-17 antikoru ile tedavi, EAE'nin ilerlemesini kısmen tersine çevirerek patojen sitokinlerin uyarılmasını hafifletir. EAE'de Th1 ve Th17 hücrelerinin farklı zamanlama profilleri Murphy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gösterilmiştir (106, 108).

İmmünizasyon sonrası 7. Günde omurilikteki Th17 hücreleri baskındır ve 10. günde düşmeye başlar. Diğer taraftan Th1 hücreleri 10. günde düşüktür ve 14. günde artmaya başlar. Kanıtlar; exvivo farklılaşmış Th17 hücrelerin transferinin Th1 hücrelerin adoptif transerinden daha hızlı hastalık gelişimine yol açtığını göstermektedir (109).

EAE modellerinde IL-17 knock-out mutasyonlu ve vROR γ t eksikliği olan farelerde geç başlangıçlı ve hafif seyreden bir hastalık ilerleyişi gösterilmiştir. Santral sinir sisteminde yerleşik IL-17 sinyallerinin hedefi olan hücrelerin cevabı gizemini korumaktadır. Hem astrositler hem de mikroglia hücreleri IL-17RA'yı eksprese eder, ancak bu hücrelerde IL17 sinyalinin MS ve EAE'deki rolü daha da araştırılmalıdır (110-112).

Aynı zamanda birçok çalışma IL-17'nin, EAE'de önemli fakat zorunlu olmayan bir fonksiyona sahip olduğunu göstermiştir. Th17 'nin sentezlediği IL-17A, IL-17F, IL-21 ve IL-22 gibi karakteristik sitokin eksikliklerinde farelerde EAE geliştirme riski mevcuttur (91).

Bununla birlikte, Th17 sitokinleri arasında, GM-CSF, ilginç bir ensefalopatik profile ve EAE'nin efektör aşamasında kritik bir role sahiptir. T hücrelerindeki GM-CSF ekspresyonu IL-23 ve transkripsiyon faktörü ROR γ t tarafından düzenlenir ve GM-CS miyeloid hücre infiltrasyonuna etki ederek nöroinflamasyonun devamlılığını sağlar. GM-CSF salgılanması MOG spesifik T hücrelerinin otoagresif ve patojenik hale gelmesine yol açar(113).

Th17 ve Th9 hücreleri tarafından üretilen IL-9'un, MS patogenezi desteklediği genel olarak bilinmekle birlikte yüksek dendritik hücreli artmış BOS IL-9 seviyesine sahip MS hastalarının daha düşük EDSS skorları saptanmıştır. Bu ilişkinin altında yatan immünolojik mekanizmalar araştırılmaya ihtiyaç duymaktadır (114).

Th1 ve Th17 tipi sitokinler MS patogenezi önemli bir rol oynamasına rağmen hastalık progresyonu üzerine etkileri tartışmalıdır. Artmış IFN-g üreten CD8 + hücreleri ve IL-17 üreten CD4 + hücreleri daha kötü hastalık sonuçları ile ilişkilendirilmiştir. Çoğu çalışmada, EDSS skorları ile hücre içi veya IL-17 ve IL-23 serum seviyeleri arasında bir ilişki bulunamamıştır. Dikkate değer bir çalışmada, IL17 ve IL-22 seviyelerinin MSS lezyon sayıları ile korele olduğu ancak EDSS

skorları ile korele olmadığı bulunmuştur. Hastalık modifiye ilaç tedavisi altındaki MS hastalarında serum sitokin seviyelerinin güvenilir prediktif belirteçler olduğu kanıtlanmamıştır (38).

Çeşitli immünolojik faktörler arasında doğal gelen bağışıklık ile ilgili araçlar ve bazı antikorlar MS’de hastalığın progresyonunun belirteci olarak düşünülmektedir . Son araştırmalar MS’in ilerlemesinde axogial antikorların önemini ve bu antikorların santral sinir sistemine hasar mekanizmalarının daha fazla inceleme gerektirdiğini vurgulamıştır. Mikroglial aktivite, oksidatif stres ve nöroaksonal dejenerasyon arasındaki etkileşimin daha iyi anlaşılması, MS’in ilerleyen aşamalarında etkili olan yeni terapötik maddelerin geliştirilmesinin önünü açması muhtemeldir(38).

2.1.5.4. Viral enfeksiyonlar

Epstein Barr virüsü (EBV) ve kızamık insan herpes virüsü (HHV-6) başta olmak üzere viral enfeksiyonların MS patogenezinin sorumlu olduğu düşünülmektedir (115).

Bu ajanların MS başlangıcı ve relapslardaki payını değerlendirebilmek için başvuru verileri retrospektif çalışmalara dayandırılmaktadır. Herhangi bir enfektif ajan maruziyeti sonrası MS gelişme olasılığı %10 olarak hesaplanmıştır(116).

2.1.6. MS Klinik Tipleri

MS klinik tipleri 2013 yılında Lublin ve ark. tarafından progresif (kötüleşen), relapsing (ataklı) ve klinik izole sendrom (KİS) olmak üzere üçe ayrılmıştır. Üç temel seyir içerisinde özürüllüğünün ya da hastalık aktivitesinin (atak veya manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde yeni lezyon gelişimi) gitgide artması alt tipleri belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

Klinik İzole Sendrom: Beyin sapı tutulumu, izole medulla spinalis tutulumu optik nörit ve daha nadiren hemisferik tutulum şeklinde klinik bulgularla ortaya çıkan manyetik rezonans incelemede multiple sklerozu düşündüren lezyonların olduğu santral sinir sisteminin demiyelizan tabiatında etkilendiği ilkin ortaya çıkan tablo klinik izole sendrom olarak isimlendirilir.

Ataklarla seyreden MS (RR-MS): Ataklar arasında tam ya kısmi düzelmeler görülür. Hastalık atak dönemleri haricinde progresyon göstermez .

- Aktif RRMS

- Non-aktif RRMS

Progresif seyreden MS: Yaklaşık beş altı yıllık erken hastalık periyodu sonrası atak sayısı azalmasına rağmen özür lülüğün geliştiği dönem gözlenir. İyileşme gözlenmeden hastalık seyri giderek kötüleşebilir.

- Aktif, progresif

- Aktif, non- progresif

- Non-aktif, progresif

- Non-aktif, non -progresif (stabil hastalık)

Aktif hastalık ise atakların olduğu (düzelen veya sekel bırakan) ve/veya manyetik rezonans incelesinde T2 hiperintens yeni lezyon ve/veya T1 kontrast tutan lezyon gelişimi olarak tanımlanır.

Benign MS ise retrospektif olarak konulan manyetik rezonans görüntüleme de azalmış lezyon yükü ve özür lülüğ e yol açmayan ataklarla karakterize 15 yıllık hastalık seyri içinde “genişletilmiş özür lülük durum ölçeği “ (EDSS) skoru 3 ve daha küçük olan hastalar için kullanılan bir klinik tanıdır (117).

İlk kez Mc Alpine tarafından ortaya atılan sınıflama da halen yaygın olarak kullanılmaktadır.

Relapsing remitting multipl skleroz (RR-MS): Multipl sklerozun en sık görülen (%55-85) formudur. Genellikle tek semptomla başlar. %88’lik oranda tek semptom görülür. %21 izole optik nevrit görülür. %10 izole beyinsapı bulguları saptanır. %47 uzun medulla spinalis lezyonları, %22 ise semptomların kombinasyonu olarak başladığı ifade edilmektedir(118).

Sekonder progresif multipl skleroz (SP-MS): %30-50 oranında görülmektedir. RR-MS vakalarının %50’si on yıl içinde SP-MS’ye dönüşmektedir. Santral sinir sisteminde devam eden harabiyet ile karakterizedir. Prognoz kötü seyretmektedir (119).

Primer progresif multipl skleroz (PP-MS): Kadın ve erkeklerde eşit olarak görülen bu tipin başlangıç yaşı daha gençtir. En sık sürekli progresyon gösteren kas zaafiyeti ile başlar ve prognozu hızlı seyrederek %15 oranında görülür (119-121).

Progresif “relapsing” multipl skleroz (PR-MS): %4-5 oranında görülmektedir. Hastalık primer progresif MS ‘den farklı olarak relapsing remitting MS’e benzer şekilde akut ataklarla seyretmektedir(122).

2.1.7. Prognoz

Multiple Sklerozda klinik tablonun değerlendirilmesinde genellikle Kurtzke’s Expanded Disability Status Scale (EDSS) kullanılır. Bu ölçek ile 8 fonksiyonel sistemdeki (FS) yetersizlik ölçülür. EDSS’de 0, normal nörolojik muayeneyi ifade ederken, 10 ise, MS’e bağlı ölümü belirtir. Sakatlıkta kötüleşmenin irreversible kabul edilebilmesi için skorda 1 veya daha fazla puan artışının en az altı ay süresince persistan olması gerekmektedir. Bu ölçekte kognitif fonksiyonlar ve üst ekstremitelerdeki fonksiyonları değerlendirilememektedir (1, 123).

Bayan cinsiyet, erken başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının düşük olması, EDSS’nin 3 olmasına kadar geçen sürenin uzun olması, atak sonrasında minimal özür lülük kalması, duysal belirtilerle başlangıç iyi prognoz kriterleri arasında yer almaktadır. Tersine ileri yaş, motor ve serebellar bulgular ile başlangıç, ilk iki yılda relaps oranının yüksek olması, EDSS’nin 3 olmasına kadar geçen sürenin kısa olması, erkek cinsiyet kötü prognoz kriterleri olarak kabul edilir (124).

2.1.8. Klinik Bulgu ve Belirtiler

Bulgular miyelin kaybına bağlı primer belirtiler, bunlara bağlı olarak oluşan sekonder belirtiler ve kronik hastalığa eşlik eden mesleki sosyal problemler olmak üzere üçe ayrılır. Primer olanlar; duysal bozukluklar parezi, spastisite, yorgunluk, dengesizlik, cinsel işlev bozuklukları, nöropatik ağrı, barsak mesane işlev bozuklukları kognisyonda bozulma olarak sıralanabilir. Sekonder bulgular ise kaslarda atrofi osteoporoz, megakolon ve idrar yolu enfeksiyonudur.

Bulgu ve belirtilerin çok az bir kısmı MS’e özgüdür. Nörolojik işlev bozukluğu multiple sklerozun tipik zaman seyri izlerse ayırıcı tanıda MS düşünülebilir. Hastaların önemli bir kısmında bulgular günler saatler içinde ortaya

çıkart ortalama 14-42 gün sürüp sonrasında düzelme periyoduna girer. Hastaların % 40 'lık bölümde atak sırasında gelişen özürllülük kalıcı hale gelebilir.

Belirtilerin yüzde 80'lik bir oranı aynı bölgeden tekrarlamaktadır. Buna en iyi örnek de Uhtoff fenomenidir. Bu fenomen pasif ısı maruziyeti veya egzersiz sonrası ortaya çıkan dinlenince veya ortam ısısı normalize olunca düzelen görme bozukluğu olarak tanımlanabilir. Bulgunun etyolojisinde ise kuvvetle muhtemel demiyelinize aksonlarda yüksek ısı ile iletim bloğu gelişmesidir (2).

Duysal belirtiler; multipler sklerozda en çok karşılaşılan bulgu ve belirtilerin başında gelmektedir. Parestezi, dizestezi, hiperestezi ve duyu kaybı olarak prezente olabilir. Tek bir ekstremitede ya da birden fazla yerde herhangi bir dağılımda görülebilmektedir. Genç bir bayanda tek bir yüz yarımında akut veya subakut gelişen bir duyu kusuru ilk olarak multiple sklerozu işaret eder.

Multiple sklerozda görülen duysal bulgulardan belki de en değişik olanları Oppenheim kullanılmayan el sendromu ve duysal medulla spinalis lezyonlarıdır. Oppenheim'ın kullanılmayan el sendromu MS için patognomoniktir. Bu sendromda ayaktan ya da elden başlayan karıncalanma uyuşma önce aynı tarafta sonra karşı tarafta desendan olarak ilerler. Bu bulgulara dengesizlik, kabızlık, Lhermitte bulgusu (başı öne eğince olunca elektrik çarpmış hissiyatı) ve diskriminasyon ve propriosepsiyonda bozulma eklenebilir. Bulgulara yol açan lezyonun beyin sapında, lemniscus medialis veya medulla spinalisde olduğu varsayılır. Duysal medulla spinalis lezyonları da gençlerde ortaya çıktıklarında kuvvetle muhtemel MS düşündürmektedirler. MS hastalarının büyük bir bölümünde pozisyon vibrasyon duyusunda azalmanın eşlik ettiği persistan duyu kusuru görülmektedir (125).

Motor bulgular: Hemiparezi, kuadriparezi, parapareziye sıkça rastlanır. Alt ekstremitede belirgindir ısı veya egzersiz semptomları kötüleştirir. Bulgular; serebellar, duysal ve piramidal yolların tutulumuna bağlı gelişir. Objektif kuvvet kaybı saptanmayan hastaların bile büyük bölümünde muayenede patoloji saptanabilir. Spazmlar ve spastisite yürüyüşü bozar ve dizabiliteye yol açar (125).

Serebellar Bulgular: Hastaların %30 kadarında serebellar tutulumuna bağlı bulgular izlenmektedir. Ataksi ve tremor başta olmak üzere dismetri disdiadokinezi dizartri görülebilir (126-128).

Görsel Bulgu ve Belirtiler: %14-23 'lük bir oranda MS başlangıç semptomu görsel bulgu ve belirtilerdir. En sık rastlanan bulgu olan optik nevritte genellikle tek taraflı görme kaybına göz hareketleriyle ağrı, fotofobi ve diplopi eşlik edebilmektedir. Nörolojik bakıda ise santral skotom ve görme keskinliğinde azalma saptanır (119).

Kognitif Bozukluklar: Multipl skleroz hastalarında kognitif bozukluklara %30-70 oranında rastlanmaktadır. Hafıza, dikkat ve konsantrasyonda bozulma sıkça görülür. Bunlara ek olarak depresyon, öfori, emosyonel instabilite ve problem çözme yetisinde güçlük görülebilir (129).

Paroksizmal Bulgular: Paroksizmal belirtiler MS için tipiktir. Saniyelerden 2 dakikaya sürebildiği belirtilmektedir. Bu bulguların demiyeline liflerin miyelinsiz liflerle komşuluğu sonrası uyarı algı yanılması sonucu oluştuğu ifade edilmektedir. Tonik spazmlar genelde tek taraflıdır piramidal traktusta herhangi bir yerden kaynaklanabilir bir gün içinde birden çok kereler tekrarlaması atak lehine kabul edilir. Lhermitte bulgusu, paroksizmal dizatri/ataksi, paroksizmal distoni, paroksizmal distoni, hemifasyal spazm fasyal miyokimi de MS'de görülebilen paroksizmal bulgulardandır (2).

Yorgunluk: MS hastalarının %65-97'lik bölümü yorgunluk tariflemektedirler. Patofizyolojisi tam aydınlatılamamakla beraber demiyelinizasyona sekonder olduğu düşünülmektedir. Primer progresif MS hastalarında daha nadir görüldüğü ifade edilmektedir (2).

Mesane ve Barsak İşlev Bozuklukları: MS'li hastaların %80'inde mesane işlev bozukluğu saptanmıştır. Hastalar pollaküri, urge inkontinans ve idrar yapma güçlüğü tariflemektedirler. Multiple Sklerozda sıkça nörojenik mesane (mesane dolum/boşaltımda güçlük) görülür. Nörojen mesanede dolumdaki yetersizliğe daha sık rastlanmaktadır. Barsak işlev bozukluğu ise %60 oranında görülür. En sık rastlanan yakınma kabızlıktır. Diğer işlev bozuklukları ise ishal, gaz rahatsızlığı, kolon hareketlerinde azalma ileus ve irritabl barsak sendromudur (119).

Cinsel İşlev Bozuklukları: Cinsel işlev bozukluğu genellikle mesane sorunlarına eşlik eder. Organik ya da psikolojik nedenlere bağlı gelişebilir. En az cinsel işlev bozukluğunun RR-MS'de görüldüğü bildirilmiştir. Erkeklerin 1/3'ünde ereksiyon problemleri, kadınlarda ise vajinal kuruluk izlenir. Hastaların 2/3'ü

libidoda azalma tariflemektedir. Depresyon, yorgunluk, duyu kusuru veya doğrudan nörolojik etkilenmeler tabloya katkıda bulunur (2).

Epileptik Nöbetler: MS hastalarında basit parsiyel nöbetler kompleks parsiyellere göre 2.8 kat sık izlenmiş olup kadın hastalarda da da erkeklere göre kompleks parsiyel nöbetler daha siktir (130).

Uyku Bozuklukları: Uykuya dalma uykuyu sürdürme şeklindeki güçlükler MS'li popülasyonda normal kişilere göre 3 kat daha sık görülmektedir (2).

Baş Ağrısı: MS'de en sık migren tipi baş ağrısı görülmekle birlikte bu komorbiditenin nedeni açıklanamamıştır. Beyin sapı yerleşimli MS lezyonlarının migren tipi baş ağrısına yol açtığı bilinmektedir. Saplanıcı baş ağrısının MS atak belirteci olabileceği öngörülmüştür. MS hastalarında %5 oranında trigeminal nevralkji görülebilmektedir (2, 131).

2.1.9. Tanı

MS tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere haiz hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile ekarte edilmesidir. Bazı olgularda tanı klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilir ancak bazı olgularda o kadar kolay değildir (117).

MS tanısı için Schumacher ve arkadaşları tarafından oluşturduğu tamamen klinik özellikleri kapsayan tanıya yönelik ilk kriterler 1965 yılında ortaya konulmuştur (132).

Schumacher Kriterleri (1965)

Başlangıç yaşı 10- 50 arasında

Nörolojik muayenede objektif bulguların olması

SSS'de beyaz cevher tutulumunu gösteren semptom ve bulgular

Zaman içinde dağılım

≥ 2 atak; en az 24 saat süren ve arası en az 1 ay olan

≥ 6 aydan beri devam etmekte olan progresyon gösteren klinik seyir

Alan içerisinde dağılım, multifokal lezyonlar

≥ 2 lezyon ile açıklanan semptom ve muayene bulguları

Tanı için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

1980'li yılların başında ise Poser ve arkadaşları tarafından bu kriterlere bazı laboratuvar bulgular ekleyerek yeni tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu kriterlerde hastalığın klinik nörofizyolojik özellikleri de eklenerek geniş kapsamlı bir sınıflama ortaya konulmuştur (133).

Kesin MS:

A. Klinik olarak kesin MS

A1: 2 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu

A2: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu

B. Laboratuvar destekli kesin MS

B1: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu veya paraklinik bulgu ve BOS bulgusu

B2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu ve BOS bulgusu

B3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu ve BOS bulguları

Olası MS

C. Klinik olarak olası MS

C1: 2 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu

C2: 1 atak, 2 ayrı lezyona ait muayene bulgusu

C3: 1 atak, 1 lezyona ait muayene bulgusu, 1 başka lezyona ait paraklinik bulgu*

D. Laboratuvar destekli olası MSD1: 2 atak ve BOS bulgusu**

*Paraklinik bulgu: MRG veya nörofizyolojik testlerle tespit edilen anormal bulgu.

**BOS bulgusu: IgG indeks artışı veya oligoklonal bant varlığı

Multiple Skleroz tanısı büyük ölçüde anamnez ve nörolojik bakı bulgularına dayandırılrsa da yardımcı inceleme yöntemleri ayırıcı tanıda önem kazanmaktadır. Manyetik Rezonans görüntüleme günümüzde birinci sıraya yerleşmiştir. Uyandırılmış potansiyeller (UP, evoked potential; EP) beyin omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal band tayini de kullanılan ek inceleme yöntemlerindedir. MS tanısı için 2001 yılında Mc Donald kriterleri tanımlanmıştır (134).

(Çizelge 2.1) Mc Donald 2001 kriterlerinde tanı 3 önemli niteliğe dayandırılır;

- 1- Zaman içerisinde dağılım (Ataklar veya progressif seyir)
- 2- Alan içerisinde dağılım (multifokal olma)
- 3- Klinik ve paraklinik bulgular için MS'den daha iyi bir açıklamanın olmaması

Mc Donald kriterleri özellikle zamansal ve alansal dağılım özelliklerinin biraz daha esnetilmesi konusunda öneriler getirilerek erken tanı şansının artırılması amaçlanmıştır. Yeni T2 lezyonların, kontrast tutan lezyon yerine geçerek zamansal dağılım özelliklerini yansıtabileceği, spinal lezyonların tanıda duyarlılığı artırabileceği ifade edilmiştir. Bu veriler eşliğinde kriterler aslına sadık kalınarak 2005 ve 2010 yıllarında (135) yeniden düzenlenmiştir. Bu değişikliklere göre manyetik rezonans görüntüleme zamansal dağılımı ispatlamak için; ilk klinik hadiseden en az 3 ay sonraki çekimde olayla ilgili olmayan plakta kontrast tutulumunun veya ilk klinik olayda çekilen MRG ile 30 gün sonra çekilen MRG kıyaslandığında yeni T2 lezyonun gösterilmesi gerekmektedir. MRG alansal dağılım özellikleri içerisinde ise kantitatif özellikler aynı kalmış, spinal kord lezyonu tanı kriterleri için daha önemli hale gelmiştir (Çizelge 2.1) (136, 137).

Çizelge 2.1. Mc Donald kriterleri.

Klinik Bulgu	MS tanısı için Ek Bilgi
≥ 2 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Gerekmiyor
≥ 2 atak; 1 lezyona ait objektif klinik kanıt	Alanda yayılım (MRG ile) ^a Veya MRG de ≥ 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS Veya Farklı bölgeyi tutan yeni atak bekle
1 atak; ≥2 lezyona ait objektif klinik kanıt	Zamanda yayılım (MRG ile) ^b Veya İkinci klinik atağı bekle
1 atak, 1 lezyona ait objektif klinik kanıt (monosemptomatik başlangıç; klinik izole sendrom)	Alanda yayılım (MRG ile) ^a Veya MRG de 2 adet MS ile uyumlu lezyon ve pozitif BOS ve Zamanda yayılım (MRG ile) ^b Veya ikinci atağı bekle

Not: a: MRG ile alanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Çizelge 2 'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre) b: MRG ile zamanda yayılım kriterlerini sağlamalıdır. (Çizelge 2'deki McDonald 2001 ve 2005 kriterlerine göre)

Çizelge 2.2: Alansal ve zamansal yayılım ile ilgili MRG kriterleri (McDonald 2001, 2005).

Mc Donald 2001	Alansal Yayılım Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon	Zamansal Yayılım İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon yeterli yoksa 3 ay sonra tekrarlanan MRG'de kontrast tutan lezyon veya yeni T2 lezyonun saptanması
Mc Donald 2005	Aşağıdakilerin en az üçü: ≥ 9 T2 hiperintens lezyon veya ≥1 kontrast tutan lezyon, ≥3 periventriküler lezyon; ≥1 jukstakortikal lezyon; ≥1 infratentorial lezyon spinal kord lezyon/lezyonları infratentorial lezyon yerine geçebilir gösterilmesi total lezyon sayısına dahil olabilir, kontrast tutulumu varsa kontrast tutan lezyon yerine geçebilir	İlk klinik olaydan ≥ 3 ay sonra çekilen MRG de kontrast tutan lezyon (ilk klinik olay ile ilişkili alanda değilse) Veya İlk klinik olayda çekilen referans MRG'den en az 30 gün sonra çekilen MRG'de, referans MRG ile kıyaslandığında, yeni T2 lezyonun gösterilmesi

2005 Mc Donalds kriterleri erken tanıda yardımcı olmasına rağmen erken tanı ve tedavi amacıyla 2010 da tekrar revize edilmiştir. TabloÇizelge 3’de 2005 ve 2010 Mc Donalds kriterleri birlikte verilmiştir.

Bu kriterler 2017 yılında tekrar revize edilmiştir (138) (Çizelge 2.3).

Çizelge 2.3. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları).

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	SSS’de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2’si <ul style="list-style-type: none"> • MS tipik (periventriküler, kortikal/ jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

a: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

b: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

c: MRG’de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2’sinde ≥1 lezyon olması

d: MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması

e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer. MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2.1.9.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans görüntüleme, MS ile ilgili anomalileri tespit etmede duyarlı olduğundan hastalığın tanı ve izlenmesinde kullanılır(139).

MS tutulumunun tipik olduğu yerleşimler; periventriküler alan, korpus kallosum, jukstakortikal/kortikal lezyonlar (U-lifleri) ,temporal loblar, beyin sapı, serebellum, spinal kord (omurilik) ve optik sinirdir. Periventriküler lezyonların başlıca özellikleri; ovoid, ventriküle dik (Dawson parmakçıkları), korpus kallosumda veya yanında, 3 mm veya üzeri ve geç dönemde konfluan olmaları şeklindedir. Akut plaklar hiperintens görülür ve çevrede ödem alanı mevcuttur. İnfratentorial plaklar genellikle brakium pontiste lokalize olup, derin serebellar ak maddede ve bazen kortikosubkortikal olarak bulunurlar. Jukstakortikal U-liflerini tutan lezyonlar MS'e özgüdür.

Lezyonlar başta kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı olarak homojen kontrast tutar sonrasında bu görünüm açık halka kontrast tutulumuna evrilebilir. Lezyon oluşumundan 1 aya kadarki sürede kontrast tutulumu devam edebilir. Kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların bir arada görülmesi zamanda yayılımın kanıtı olarak değerlendirilir.

Son zamanlarda MS' e özgü belirteçlerden bahsedilmeye başlanmıştır;

Santral ven işareti: MS plaklarının perivenüler yerleşim gösterdiği, santralinden geçtiği ve plak yönelimini ven seyrinin belirlediği esasına dayanır. Bu lezyonların gösterilmesi tanının spesifitesini artırır.

Santral ven dışlama kriterleri: Lezyonlar 3 mm'den küçükse, lezyonlar birleşme eğilimi gösteriyorsa, bir lezyonda birden fazla damar varsa ve lezyon iyi seçilemiyorsa santral ven işareti şüphelidir.

Demir birikimi: MS lezyonları kronikleştikçe enflamasyona bağlı olarak kaudat, putamen ve talamusda demir birikimi olur ve susceptibly weighted imaging (SWI) sekansı ile gösterilebilir.

Kara delik (black hole):Aksonal hasarı gösteren spesifik bir belirteç olarak düşünülür.

Ependimal ‘Dot-Dash’ işareti (ependymal ‘Dot-Dash’ sign): Kallozo septal yüzey boyunca görülen küçük hiperintensite alanlardır. Genç MS hastaları için erken bir belirteç olarak görülür.

Atrofi: Yıllık beyin dokusu kaybı relapsing remitting MS (RRMS) ve sekonder progresif MS (SPMS) hastaları arasında farklı değildir. SPMS hastalarında atrofi ile EDSS arasında korelasyon olduğu ifade edilmektedir.

Dawson parmakları: Penetran venüllerin etrafındaki enflamasyonunun sonucudur. Bu damarlar ventriküle diktir ve en iyi sagittal incelemede görülürler (117).

MS tanısında klinik olarak değerlendirdikten sonra bakılması gereken en önemli parametre MRG’dir. 2015’te MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) çalışma grubu MS tanısında beyin ve spinal kord MRG’lerinin kullanımını en uygun hale getirmek için bir rehber yayınlamıştır (140, 141)

McDonald 2010+2016 MAGNIMS (mekansal dağılım)

Beş lokalizasyondan en az ikisinde; T2 hiperintens ya da kontrast tutan, semptomatik/aseptomatik lezyon olması gerekir.

1. En az üç periventriküler lezyon
2. En az bir jukstakortikal- kortikal lezyon
3. En az bir posterior fossada lezyon
4. En az bir spinal kordda lezyon
5. En az bir optik sinirde lezyon

McDonald 2010+ 2016 MAGNIMS (zamansal dağılım)

1. İlk MRG’ nin zamanından bağımsız izlemde yeni T2 lezyon varlığı
2. Eş zamanlı kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların varlığı

2.1.9.2. Beyin omurilik sıvısı analizi

Arada kalınan vakalarda BOS incelemesi tanıya yardımcıdır. Gamaglobulin yapısındaki proteinlerin agaroz jel elektroforezinde oluşturduğu oligoklonal bantlar hastaların %83-94’ünde bulunur. Protein ve lökosit düzeyleri genelde normaldir.

Bugün en sık kullanılan inceleme intratekal aralıkta immunglobulin G (IgG) üretiminin ölçülmesidir. Bu ölçüm iki şekilde yapılabilir:

a) Kantitatif ölçüm: (BOS IgG indeksi= (BOS IgG/Serum IgG) / (BOS albumin/Serum albumin) formülü ile hesaplanır ve normalde < 0.70 olmalıdır). Pek çok infeksiyöz ve inflamatuvar MSS hastalığında BOS IgG indeksi artış gösterir. MS hastalığında da yüksektir.

b) Kalitatif ölçüm: Eşzamanlı BOS ve serum elektroforezinde sadece BOS'ta IgG bölgesinde ikiden fazla sayıda IgG bandının gösterilmesi durumunda intratekal oligoklonal IgG sentezini gösterir. Diğer infeksiyöz ve inflamatuvar MSS hastalıklarında saptanabilirse de bant paterninin değişmeden sebat etmesi multipl skleroza özgüdür. BOS'ta diğer Ig düzeylerinin ölçümü ve immunelektroforez ile monoklonal Ig artışlarının saptanması da olasıdır. Ayrıca spesifik antijenlere karşı antikorların saptanması ve titrasyonu da ölçülebilir (120, 142)

2.1.9.3. Uyandırılmış potansiyeller

Klinik bulgulara yansımayan lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkı sağlarlar. VEP görece daha sık kullanılmakta olup, P100 latansındaki uzama tanıda kullanılır. Amplitüd düşüklüğü de aksonal hasar belirteçidir. VEP'nin ayrıca, tedavinin izleminde de kullanılır. Üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP) incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanınmasında katkı sağlar. Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, MEP ve SEP kombinasyonları ile oluşturulur ve tanı ve izlemede kullanılabilirler. Hasta özelliklerine göre seçilen mmEP ise prognostik önem taşıyabilir (117).

2.1.9.4. Ayırıcı Tanı

İlk ataklara ait bilgilerin yetersiz olması halinde tanı güçleşir. MS'in klinik bulguları homojen dağılmamakta olup özellikle hastalığı aktif başlangıç safhalarında hastalıkların çoğu ile karışabilir. Hastalığın ayırıcı tanısında birçok nörolojik hadise yer alır (120, 121, 143).

MS Ayırıcı Tanı (121)

İnflamatuvar hastalıklar

- Granülatöz anjiitis
- Sistemik lupus eritematozus
- Behçet hastalığı
- Poliarteritis nodosa
- Paraneoplastik ensafalomyelopatiler
- Akut disemine ensefalomyelopati
- Postinfeksiyöz ensefalomyelitler

İnfeksiyöz hastalıklar

- Lyme hastalığı
- İnsan T-hücre lenfotropik virus tip 1 infeksiyonu
- HIV infeksiyonu
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Nörosifiliz

Granülatöz hastalıklar

- Sarkoidoz
- Wegener granülatozu
- Lenfomatooid granülatozis
- Metakromatik lökodistrofi
- Vitamin B12 eksikliği

2.1.10. Tedavi

MS'de hastalık süreci karmaşık olduğu için tedavisi zordur. Farmakolojik tedavi; atak tedavisi, hastalık semptomatik tedavi ve hastalık modifiye edici tedavi olarak üçe ayrılabilir. Mevcut tedaviler ise atak sıklığını azaltmak, nörolojik defisitleri önlemek, semptomları hafifletmek ve progresyonu önlemek ve ataklardan sonra düzelmeyi sağlar (121).

2.1.10.1. Atak tedavisi

Enfeksiyon ya da ateş olmaksızın 24 saat ya da daha uzun süren, SSS'de akut enflamatuvar demiyelinizan bir olaya ait tipik bir belirtinin hasta tarafından bildirilmesi veya objektif olarak gözlenmesi atak olarak ifade edilir. Yaygın olarak kullanılan atak tedavisi, steroidlerin 250-1000 mg/gün dozunda intravenöz olarak 3-10 gün süre zarfında uygulanmasıdır. Metilprednizolon (MP) hidrokortizonun kimyasal modifiye edilmiş halidir. Dokulara yayılımı fazla, oral biyoyararlanımı yüksektir ve kan-beyin bariyerini aşar. İntravenöz MP uygulanımı ile SSS'de hızla yüksek miktarlara ulaşmaktadır. Ülkemizde yüksek doz oral metilprednizolon mevcut değildir. İntravenöz metilprednizolon uygulamasında MSS'de daha hızlı ulaşır (143-145).

İnflamatuvar sitokin kaskadını kırmak, T hücre aktivasyonunu baskılamak, immün hücrelerin santral sinir sistemine (SSS) geçişini yavaşlatmak, aktive olmuş immün hücrelerin apoptozunu kolaylaştırmak, nitroz oksit (No) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'nın sitotoksik etkilerini dolaylı yollardan azaltmak kortikosteroidlerin inflamatuvar yanıtı azaltmadaki temel etki yollarıdır (146).

Atak tedavisinde plazmaferez kullanılabilir ancak intravenöz immünglobülin kullanımına dair kanıta dayalı veri yoktur (117).

2.1.10.2. Hastalık modifiye edici tedavi

Birinci basamak tedaviler

İnterferonlar: MS nedenselliğinde viral ajanların suçlanması nedeniyle tedavide interferon (İnterferon alfa, IFN- α) denenmiş ancak atak sayısındaki artış nedeniyle vazgeçilmiştir. IFN- α 'nın IFN- β ile baskılandığının anlaşılmasında sonra ise IFN- β 'nın radyolojik olarak yeni lezyon gelişimini ve lezyon yükünü azaltıcı atak şiddet ve sıklığını azaltıcı etkileri fark edilmiştir. İnterferon β 1-a ve β 1-b olmak üzere iki tipi bulunur (120, 147).

IFN- β tedavisini kullanan hastalarda özellikle tedavinin ilk iki yılı içinde daha yüksek düzeyde olmak üzere nötralizan antikolar saptanmaktadır (148).

Glatiramer asetat: T hücre farklılaşmasını ve proliferasyonunu değiştirdiği, süpresör anti-inflamatuvar düzenleyici T hücrelerini indüklediği ve antijen

sunumunu inhibe ettiği öne sürülmektedir. İndüklenen bu hücreler de anti-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu sağlar. Günlük veya haftalık deri altı enjeksiyonlar şeklinde uygulanır (149).

İkinci basamak tedaviler (Oral tedaviler)

Fingolimod lenfositler üzerindeki S1P1 reseptörleri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Ülkemizde relapsing remitting multiple skleroz hastalarında ikinci basamak tedavi olarak verilmektedir (150).

Teriflunamid: otoantijenlere karşı gelişen B ve T hücre aktivasyonunu, proliferasyonunu ve fonksiyonlarını azaltmaktadır. Yan etkileri; saç dökülmesi, GİS bulguları, immünsüpresyon ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma olarak sıralanabilir (151).

Dimetil fumarat, nfr2 yolağını kullanmak suretiyle antienflamatuvar ve sitoprotektif olarak etki eder. Relaps sıklığını azalttığı ve radyolojik bulguları düzelttiği ifade edilmektedir. Yan etkileri arasında proteinüri, lenfopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma vardır (152).

Üçüncü basamak tedaviler

Natalizumab; T hücrelerinin kan beyin bariyerinden MSS'ye geçmesini engellemek suretiyle etki eder. Ayda bir kez intravenöz olarak uygulanır. Dizabiliteyi ve atak sıklığını azaltır. Hastada anti-JC antikörlerinin bulunması, uzun süreli immünsüpresif tedavi uygulanması ve öncesinde immünsüpresan kullanımı progresif multifokal lökoensefalopati riskini artırır (153-155).

Alemtuzumab (anti-CD52), lenfositlerin büyük çoğunluğunu hedef alan monoklonal bir antikordur. İlk uygulamada 5 gün ardışık olarak ve 1 yıl sonra 3 gün ardışık olarak intravenöz infüzyon ile verilir. Hastada infüzyon döneminde sık alerjik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden tedavi öncesinde premedikasyon uygulanmaktadır (117, 156).

Dördüncü Basamak Tedaviler

Birinci basamak tedavilere yanıtız hastalarda kullanılan sitotoksik veya hücre bölünmesine etki eden ilaçlardır. Yan etkileri fazladır. Siklofosfamid, mitoxantrone, azotiyopürin, metotreksat bu grupta yer alır.

Mitoksantron, nörolojik engelliliği azaltan bir immünsüpresandır. Yılda 4 kez IV olarak kullanılır (en fazla 8-12 doz). MS ataklarında azalma saptanmış fakat gelişebilecek yan etkiler sebebiyle 2.5 yıldan fazla kullanılması önerilmemektedir (157, 158).

Siklofosamid, alkilleyici bir ajan olup lenfositler dahil hızla bölünen hücrelere sitotoksik etkiyle immünsitemi baskılar. Malignite gelişimi ve hemorajik sistit en önemli yan tesirleridir. Klasik tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığı durumlarda endikedir (2).

Anti-CD20 Ajanlar (Ritüksimab, Okrelizumab)

Ritüksimab; yıllık relaps riskini plaseboya oranla %50, MRG T1 kontrast tutan lezyon sayısını %91 azalttığı ifade edilmektedir. MS hastalarında hangi dozlarda ve sıklıkta uygulanacağına dair ortak bir prosedür yoktur. Ancak sıklıkla 1. ve 15. günlerde 1000 mg intravenöz ve idame olarak 6 ayda bir 1000 mg olarak verilir (117).

Ocrelizumab (anti-CD20), B lenfositlerden salınan CD 20'yi bağlayarak lenfositlerin sebep olduğu kompleman bağımlı ve antikor bağımlı sitotoksite ile apoptozu baskılar. Fırsatçı enfeksiyonlar haricinde bir hastada kullanımı sonrasında kısa sürede beyin ödemi gelişimi ve ölüm bildirilmiştir (159).

Yeni tedavi seçenekleri

Yeni tedavi seçeneği oluşturan bu ajanlar onay ve klinik çalışmaların çeşitli aşamalarında bulunmaktadır. Bunlar monoklonal antikorlar olan ofatumumab (antiCD20), daclizumab (anti-CD25) ve oral alınan bir ajan olan laquinimod'u içerir (117, 159).

Ofatumumabın MS'te subkütan uygulama ile etkinliğini değerlendiren faz 1 ve faz 2 çalışmaları yapılmış, diğer anti-CD20 ajanlar gibi etkinliği gösterilmiştir ve faz 3 çalışmaları halen sürdürülmektedir. Halen kullanım mevcut değildir (117).

Laquinimod, hastalık patogenezi üzerinde etkisi henüz tam aydınlatılamamış bir ajandır bununla birlikte bilinen önemli bir immunsupresyona yol açmamaktadır. Lökositlerin MSS içerisine geçişini engellemek suretiyle etki eder. Nöroprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir(159).

Daclizumab (anti-CD25)'ın, T hücrelerin aktive ve prolifere olmasını sağlayan IL2 reseptörlerine bağlanarak aktif haldeki T hücrelerini inhibe etmektedir. Henüz bildirilmiş ciddi yan etkisi yoktur(159).

2.1.10.3. Özel semptomlara yönelik farmakolojik tedavi

Yorgunluk: Hasta tarafından en sık bildirilen şikayettir ve özellikle öğleden sonraları belirgin artış göstermektedir. Medikal tedavide metilfenidat, 4-aminopyridin, amantadin, metilfenidat kullanılır.

Spastisite: Germe refleksindeki eksitasyon artışına bağlı olarak ortaya çıkan kaslarda tonus artışıdır. Spastisite tedavisinde amaç ateş, konstipasyon, bası yarası, ağrı, ürogenital enfeksiyonlar gibi spastisiteyi tetikleyen etkenlerden kaçınmaktır. Fokal spastisite tedavisinde spastisitesi olan kaslara botulinium toksini etkili olmaktadır. Yaygın spastisitede tizanidine, benzodiazepin, baklofen, dantrolen gibi oral anti-spastisite ajanları verilebilir (143).

Mesane fonksiyon bozuklukları: MS'te en sık görülen mesane disfonksiyonu aşırı aktif detrüör ve detrüörsfinkter dissinerjisidir. Bu mesane tipinde Temiz aralıklı katetizasyon (TAK) ve antikolinerjikler (tolterodin L-tartarat, oksibutin hidroklorid, darifenasin hidrobromür, trospiyum klorür) tedavide ilkin tercih edilir. Antikolinerjikler maksimum detrüör basıncında anlamlı azalma ve mesane kapasitesinde artış sağlayarak üriner acil işeme hissinde azalma ve kontinansa düzelmeye yol açarlar (120).

Nöbetler ve diğer paroksizmal semptomlar: Gabapentin, karbamazepin gibi antiepileptikler kullanılabilir.

Cinsel işlev bozukluğu: Danışmanlık, eğitim ve medikal ve diğer tıbbi girişimler tedavi seçenekleri mevcuttur. Erkeklerde klinik sorunlara göre papaverin enjeksiyonları, sildenafil, vakum pompaları, protez implantlar gibi tedaviler kullanılabilir (120, 158).

Depresyon: Davranışsal terapi, psikoterapi, selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), mirtazapine gibi ilaçlar tedavide yer alır. Yan etki profiline göre ilaç seçimi yapılır(120, 160, 161)

Konstipasyon: yeterli sıvı alımı, diyet, günün aynı saatlerinde barsak boşaltma ve laksatif ajanlar önerilmektedir.

Tremor: Propranolol, karbamazepin, izoniazid ve gabapentin gibi ajanlar kullanılır.

Ağrı: Tedavide, okskarbazepin, difenilhidantoin, karbamazepin, tiagabin, gabapentin trisiklik antidepresanlar kullanılır.

Fampridin: Voltaj kapılı potasyum kanalları üzerinden etki ederek yürümeyi düzeltir. Orta-ağır böbrek yetmezliği veya epileptik nöbet öyküsü olanlarda kullanılmaz (143, 162).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Tasarımı

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.12.18 ve 2018/443 karar nolu etik kurul onayı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine Haziran 2019 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, 2010 Mc Donalds kriterlerinde göre kesin MS tanısı alan 120 hasta (atak ve remisyon dönemlerinde) ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde herhangi bir polikliniğine başvuran aktif otoimmün hastalık öyküsü olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta ve gönüllülerin 5 cc periferik venöz kan örnekleri alınarak flow sitometri yöntemi ile CD55 CD59 çalışıldı. Eritrositler boyanma için fosfat tampon tuzu ile dilüe edilerek ve dilüe kan polistren tüplere yerleştirildi. Eritrositler CD 55 ve CD 59 a karşı florokrom konjuge monoklonal antikora maruz bırakıldı. Oda ısısında 20 dakikalık inkübasyonun ardından kan örnekleri fosfat tampon tuzu ile resüspanse edilerek ve hücreler flow sitometri ile analiz edildi.

Lökositler boyanma için polistren tüplere yerleştirilip CD 55 ve CD 59'a karşı florokrom konjuge monoklonal antikora maruz bırakıldı. Oda ısısında 15 dakikalık inkübasyonun ardından eritrosit lizisi için 1 ml FACS liziz ilave edildi. Sonrasında 10 dakika eritrosit lizisi için beklendi. Bu işlemin ardından kan örnekleri yıkayıp 0.5 ml fosfat tampon tuzu ile resüspanse edildi.

Hücreler BD FACSCalibur flow sitometri cihazında Cell-Quest yazılımı kullanılarak analiz edildi. Membran intensitesi membrandaki CD55 ve CD 59 epitoplarının sayısal olarak oranına bağlıdır ve bu değer tek parametrelili histogramlar ile ölçülerek rölatif ortalama flöresan yoğunluğu olarak kaydedildi. Pozitif ve negatif hücreler izotip kontrolü ile boyama yapılırken belirlendi.

MS tanılı hastaların ve karşılaştırmada kullanacağımız kişilerin gönüllü onam formu alındıktan sonra, anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Ardından MS tanılı hastaların "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" puanları hesaplandı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Cinsiyet farkı gözetmeksizin olguların 18 yaşından büyük olması
2. Hastaların 2010 Mc Donalds kriterlerine göre kesin MS tanısı alması

3. Hastaların çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul etmiş olması ve hasta bilgilendirme formunu okuduktan sonra onam formuna onay (imza) vermiş olması.

3.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Kooperasyon kurulamayacak hastalar
2. Ek otoimmün hastalığı olanlar
3. Malignite öyküsü olanlar
4. Aktif enfeksiyonu olanlar
5. Bilinen kronik hastalığı ve ilaç kullanımı olanlar

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınan hastaların kimlik bilgileri, yaş, boy, kilo, demografik özellikleri, Multiple skleroz tipi, hastalık süresi, aldığı tedavi, sigara öyküsü, son bir yıl ve son iki yıldaki atak öyküsü sorgulanmıştır.

Eklem hareket açıklığı, kas kuvveti, duyu, refleks muayenesi, tonus, patolojik refleks, serebellar testler, postür ve yürüme değerlendirmesini içeren ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Hastaların semptom ve fizik muayene bulguları kaydedilmiştir.

Hastalara Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği(Expanded Disability Status Scale: EDSS) uygulandı.

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan genişletilmiş özürlülük durum ölçeği aşağıda açıklanmıştır:

Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği(EDSS)

Hasta toplamda 10 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Sıfır normal sağlık durumunu ifade ederken on MS'e bağlı ölümü belirtir. EDSS skalasında değerlendirilen fonksiyonlar arasında; Paraparezi, hemiparezi gibi piramidal fonksiyonlar, ataksi gibi serebellar fonksiyonlar, nistagmus, dizartri, yutma bozukluğu gibi beyin sapı fonksiyonları, dokunma, ağrı, vibrasyon duyusunda azalma gibi duyu fonksiyonlar, mesane ve bağırsak retansiyonu, işeme fonksiyonlarında bozulma gibi bağırsak ve mesane fonksiyonları, görme keskinliğinde azalma, skotom

gibi görme ile ilgili fonksiyonlar, zihinsel aktivitede azalma gibi serebral fonksiyonlar bulunur. Yüksek skorlar hastaların engellilik düzeylerinin yüksek olduğunu ifade eder (163) (Ek-1).

3.4. İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Kolmogorov-Smirnov testiyle incelendi. Varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden bağımsız iki grup arasındaki farkın önemliliği Student's t testiyle incelenirken ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği Tek Yönlü Varyans analiziyle değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden bağımsız iki grup arasındaki farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle değerlendirilirken ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkın önemliliği Kruskal Wallis testiyle incelendi.

Tek Yönlü Varyans analizi veya Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde post-hoc Tukey HSD veya Dunn-Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi.

2x2'lik çapraz tablolarda gözelerin en az birinde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler; Fisher'in Kesin Sonuçlu Olasılık testiyle değerlendirilirken beklenen frekansın 5-25 arasında olduğu durumlarda Süreklilik Düzeltmeli Ki-Kare testi kullanılıp aksi durumlarda Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirme yapıldı. RxC (sıra ya da kolondaki kategorik değişkenlerden en az birinin ikiden fazla sonuçlu olması durumunda) çapraz tablolarda ise gözelerin en az $\frac{1}{4}$ 'ünde beklenen frekansın 5'in altında olması durumunda söz konusu kategorik veriler; Olabilirlik Oran testiyle değerlendirilirken aksi durumlarda Pearson'un Ki-Kare testiyle inceleme yapıldı.

Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında MS tanısını almış olmanın ve MS alt tiplerinin klinik ölçümler üzerinde CD 55 ve CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analizleriyle araştırıldı. Her bir değişkene ait regresyon katsayısı, %95 güven aralıkları ve t istatistikleri hesaplandı. CD 55 ve CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeylerine ilişkin veriler normalden uzak dağılıma sahip olduğundan Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Bulgular

Çalışmaya Haziran 2019 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine başvuran 120 Multiple Skleroz(MS) tanılı hasta alınmıştır. Hastaların yaşları 18-67 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $39,1 \pm 11,5$ 'dir.

Çizelge 3.1'de kontrol ve MS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Kontrol grubuna göre MS grubunun ortalama yaşı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre MS grubunda kadınların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, erkeklerin oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,004$). Kontrol grubuna göre MS grubunun ortalama boy uzunluğu istatistiksel anlamlı olarak daha düşük iken ($p = 0,006$), gruplar arasında vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,174$ ve $p = 0,819$). Kontrol MS grupları arasında sigara öyküsü yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p = 0,489$).

Çizelge 3.1. Kontrol ve MS gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol (n=30)	MS (n=120)	p-değeri
Yaş (yıl)	30,1±5,1	39,1±11,5	<0,001†
Cinsiyet			0,004‡
<i>Kadın</i>	12 (%40,0)	84 (%70,0)	
<i>Erkek</i>	18 (%60,0)	36 (%30,0)	
Boy uzunluğu (cm)	170,6±10,2	165,5±8,8	0,006†
Vücut ağırlığı (kg)	72,8±11,7	68,9±14,6	0,174†
BKİ (kg/m²)	25,1±3,8	25,3±5,7	0,819†
Sigara öyküsü	6 (%20,0)	34 (%28,3)	0,489‡

† Student's t testi, ‡ Süreklilik düzeltilmeli Ki-Kare testi.

Olguların MS süreleri 3 ay ile 240 ay arasında değişmekte olup ortalama 72 aydır. MS tiplerine bakıldığında; Relapsing-Remitting MS tipi hastalığı olan 73 (%60), Sekonder- Progresif MS tip hastalığı olan ise 31 (%25), Primer -Progresif 5 (%4) ve atak dönemde 11 (%9) olgu bulunmaktadır.

Çizelge 3.2'de kontrol ve MS alt türlerine göre olguların demografik ve klinik özellikleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum kontrol, PP MS ve MS atak gruplarına göre SP MS grubunun ortalama yaşının daha yüksek olması idi ($p<0,001$; $p=0,013$ ve $p=0,021$). Ayrıca, kontrol grubuna göre RR MS grubunun da yaş ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,002$). Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,006$), söz konusu farka neden olan durum kontrol grubuna göre RR MS grubunda kadınların oranının daha yüksek, erkeklerin oranı ise daha düşük olması idi ($p<0,001$). Gruplar arasında boy uzunluğu ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,033$), söz konusu farka neden olan durum kontrol grubuna göre RR- MS grubunun ortalama boy uzunluğunun daha düşük olması idi ($p=0,024$). Gruplar arasında vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,421$ ve $p=0,395$). Kontrol ve MS alt grupları arasında sigara öyküsü yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,858$).

Çizelge 3.2. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların demografik ve klinik özellikleri.

	Kontrol (n=30)	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	p-değeri
Yaş (yıl)	30,1±5,1 ^{a,b}	38,5±11,6 ^a	28,6±11,7 ^c	33,4±10,1 ^d	44,3±9,6 ^{b,c,d}	<0,001†
Cinsiyet						0,006‡
<i>Kadın</i>	12 (%40,0) ^a	56 (%76,7) ^a	2 (%40,0)	8 (%72,7)	18 (%58,1)	
<i>Erkek</i>	18 (%60,0) ^a	17 (%23,3) ^a	3 (%60,0)	3 (%27,3)	13 (%41,9)	
Boy uzunluğu (cm)	170,6±10,2 ^a	164,5±8,4 ^a	171,6±12,9	165,9±7,5	166,2±9,2	0,033†
Vücut ağırlığı (kg)	72,8±11,7	68,3±14,4	64,2±18,2	66,9±17,1	71,6±13,8	0,421†
BKİ (kg/m²)	25,1±3,8	25,4±6,0	21,4±3,3	24,2±5,6	26,2±5,1	0,395†
Sigara öyküsü	6 (%20,0)	21 (%28,8)	2 (%40,0)	3 (%27,3)	8 (%25,8)	0,858‡

RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), ‡ Olabilirlik oran testi, a: Kontrol grubu ile RR MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), b: Kontrol grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,001), c: PP MS grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,013), d: MS atak grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,021)

Çizelge 3.3.'de MS alt gruplarına göre olguların ölçeklerden elde etmiş oldukları skorlar yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında EDSS yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup (p<0,001), söz konusu farka neden olan durum; RR MS ve PP MS gruplarına göre SP MS grubunun EDSS düzeyinin daha yüksek olması idi (p<0,001 ve p<0,001).

Çizelge 3.3. MS alt gruplarına göre EDSS skorları.

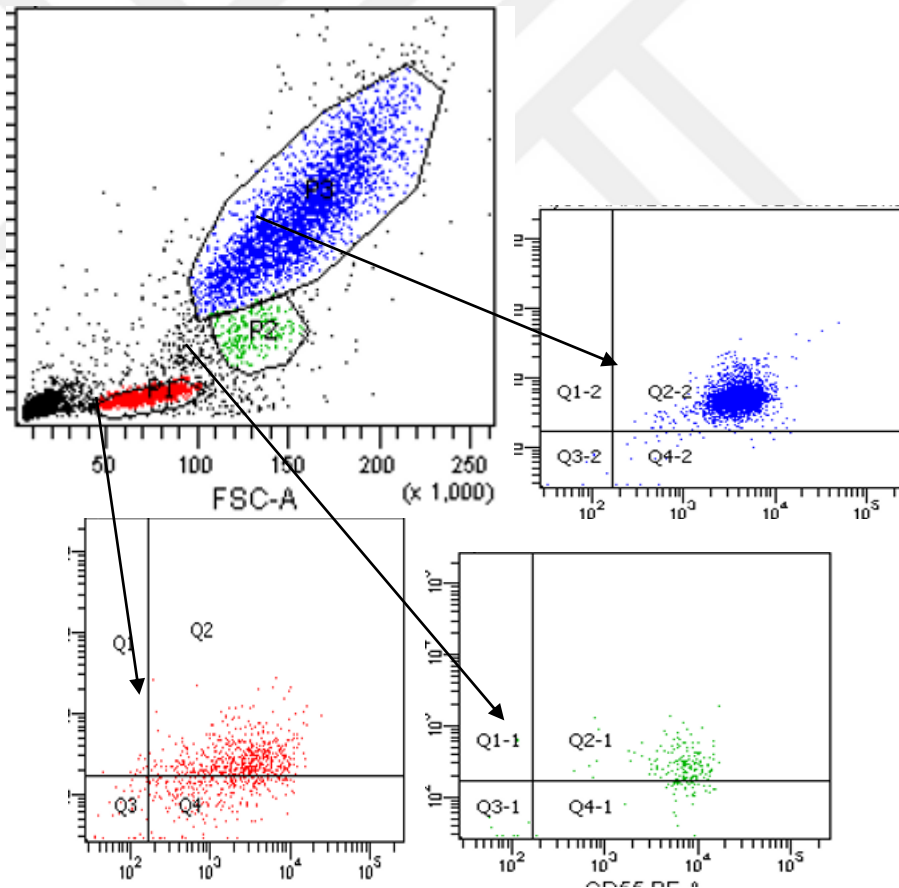
	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	p-değeri †	Toplam (n=120)
EDSS	1,00 (2,75) ^a	0,00 (4,50) ^b	3,00 (5,00)	6,50 (1,50) ^{a,b}	<0,001	2,00 (5,50)

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Kruskal Wallis testi, a: RR- MS grubu ile SP -MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

($p<0,05$), b: PP -MS grubu ile SP-MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

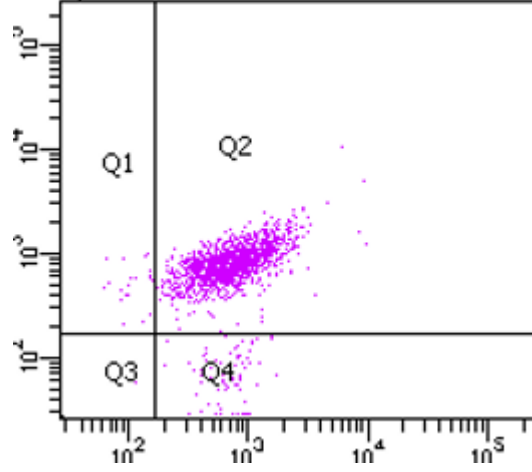
Çizelge 3.4.'de kontrol ve MS gruplarına göre olguların CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Kontrol grubuna göre MS grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0,035$) CD 55 lenfosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$). Gruplar arasında CD 55 monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,741$ ve $p=0,277$) (bkz Şekil 3.1). Kontrol ve MS grupları arasında CD 55 eritrosit, lenfosit, monosit ve granulosit MFI düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



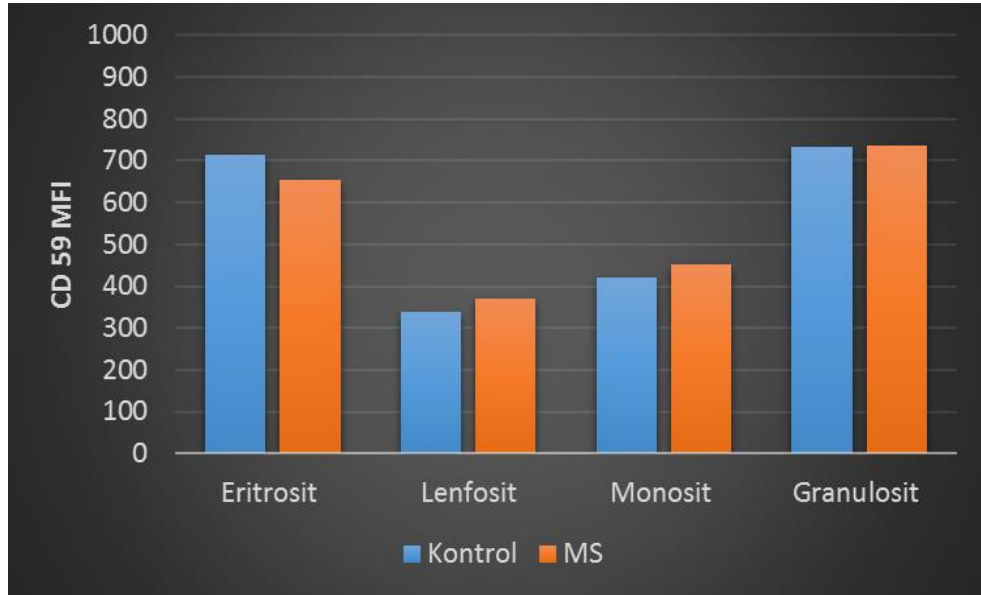
Şekil 3.1. Flow sitometri C55 /CD59

P1: Lenfosit P2: Monosit P3: granulosit



Şekil 3.2. Flow sitometri C55 /CD59 Eritrosit

Kontrol ve MS grupları arasında CD 59 eritrosit, lenfosit, monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Kontrol grubuna göre MS grubunun CD 59 eritrosit MFI düzeyi daha düşük ($p=0,056$) CD 59 lenfosit MFI düzeyi ise daha yüksek ($p=0,057$) olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında CD 59 monosit ve granulosit MFI düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,357$ ve $p=0,807$) (bkz Şekil 3.3)



Şekil 3.3. Kontrol grubu ve MS hastalarında CD59 MFI karşılaştırılması

Çizelge 3.4. Kontrol ve MS gruplarına göre olguların CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.

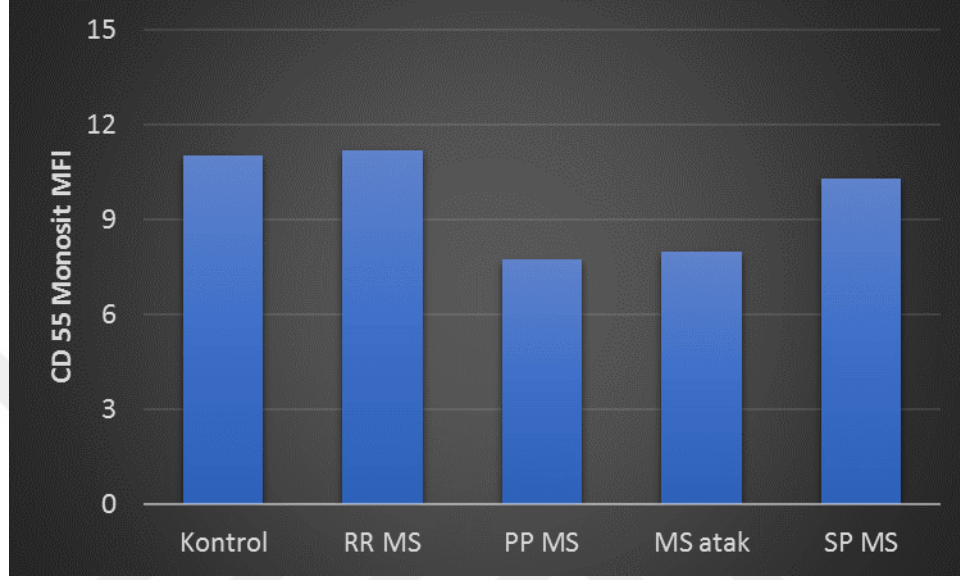
	Kontrol (n=30)	MS (n=120)	p-değeri †
CD 55 (%)			
<i>Eritrosit</i>	97,45 (1,63)	98,30 (2,18)	0,035
<i>Lenfosit</i>	91,30 (6,15)	86,00 (12,93)	<0,001
<i>Monosit</i>	100,00 (0,50)	100,00 (0,50)	0,741
<i>Granulosit</i>	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)	0,277
CD 55 (MFI)			
<i>Eritrosit</i>	950,00 (219,25)	929,50 (201,75)	0,289
<i>Lenfosit</i>	3,47 (0,60)	3,31 (1,53)	0,113
<i>Monosit</i>	11,03 (4,51)	10,40 (4,27)	0,163
<i>Granulosit</i>	6,19 (1,88)	6,08 (2,16)	0,540
CD 59 (%)			
<i>Eritrosit</i>	97,55 (3,45)	97,50 (2,17)	0,844
<i>Lenfosit</i>	65,75 (14,33)	66,75 (16,83)	0,541
<i>Monosit</i>	88,60 (6,95)	90,00 (8,08)	0,325
<i>Granulosit</i>	99,80 (0,33)	99,90 (0,38)	0,105
CD 59 (MFI)			
<i>Eritrosit</i>	715,50 (225,00)	654,00 (210,50)	0,056
<i>Lenfosit</i>	338,50 (49,75)	369,00 (98,50)	0,057
<i>Monosit</i>	420,00 (101,50)	453,00 (127,00)	0,357
<i>Granulosit</i>	733,50 (217,50)	737,00 (216,00)	0,807

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, † Mann Whitney U testi.

Çizelge 3.5’te kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında CD 55 eritrosit, monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında CD 55 lenfosit pozitiflik oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum; kontrol grubuna göre sırasıyla; RR- MS, PP- MS ve SP-MS gruplarının CD 55 lenfosit pozitiflik oranının daha düşük olması idi ($p=0,029$; $p=0,019$ ve $p=0,004$) (bkz Şekil 3.4).

Gruplar arasında CD 55 eritrosit, lenfosit ve granulosit MFI yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında CD 55 monosit MFI düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,011$), söz konusu farka neden olan durum; kontrol ve RR MS grubuna göre MS atak grubunun CD 55 MFI düzeyinin daha düşük olması idi ($p=0,035$ ve $p=0,033$) (bkz Şekil 3.4).



Şekil 3.4. CD55 monosit MFI gruplar arasında karşılaştırılması

Çizelge 3.5. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD 55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.

	Kontrol (n=30)	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	p-değeri †
Yüzde						
<i>Eritrosit</i>	97,45 (1,63)	98,30 (1,95)	97,30 (1,45)	96,90 (2,90)	98,50 (2,30)	0,212
<i>Lenfosit</i>	91,30 (6,15) ^{a,b,c}	86,10 (12,15) ^a	78,40 (14,20) ^b	90,60 (9,00)	83,50 (14,60) ^c	<0,001
<i>Monosit</i>	100,00 (0,50)	100,00 (0,35)	100,00 (0,65)	100,00 (1,70)	99,80 (1,00)	0,158
<i>Granulosit</i>	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)	100,00 (0,15)	100,00 (0,00)	100,00 (0,10)	0,278
MFI						
<i>Eritrosit</i>	950,00 (219,25)	944,00 (219,00)	928,00 (104,00)	881,00 (248,00)	913,00 (163,00)	0,75
<i>Lenfosit</i>	3,47 (0,60)	3,35 (1,42)	1,57 (2,88)	3,40 (1,33)	3,11 (1,93)	0,112
<i>Monosit</i>	11,03 (4,51) ^d	11,19 (4,23) ^e	7,77 (5,12)	8,01 (4,25) ^{d,e}	10,32 (6,40)	0,011
<i>Granulosit</i>	6,19 (1,88)	5,76 (2,12)	4,30 (3,41)	6,77 (1,76)	6,08 (2,52)	0,178

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Kruskal Wallis testi, a: Kontrol grubu ile RR MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,029), b: Kontrol grubu ile PP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,019), c: Kontrol grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,004), d: Kontrol grubu ile MS atak grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,035), e: RR MS grubu ile MS atak grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p=0,033).

Çizelge 3.6'da kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında CD 59 eritrosit, lenfosit, monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05). Gruplar arasında CD 59 eritrosit, lenfosit, monosit ve granulosit MFI düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Çizelge 3.6. Kontrol ve MS alt gruplarına göre olguların CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.

	Kontrol (n=30)	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	p-değeri †
Yüzde						
<i>Eritrosit</i>	97,55 (3,45)	97,20 (2,15)	97,40 (2,35)	98,00 (0,80)	97,50 (3,50)	0,617
<i>Lenfosit</i>	65,75 (14,33)	70,10 (14,90)	53,70 (22,55)	67,00 (25,00)	64,90 (15,80)	0,076
<i>Monosit</i>	88,60 (6,95)	89,90 (7,30)	86,80 (13,70)	92,20 (15,40)	90,30 (13,70)	0,6
<i>Granulosit</i>	99,80 (0,33)	99,90 (0,30)	99,90 (0,70)	99,90 (0,20)	99,90 (0,40)	0,281
MFI						
<i>Eritrosit</i>	715,50 (225,00)	675,00 (214,50)	614,00 (213,50)	664,00 (146,00)	640,00 (252,00)	0,217
<i>Lenfosit</i>	338,50 (49,75)	367,00 (88,50)	306,00 (111,00)	364,00 (140,00)	378,00 (128,00)	0,074
<i>Monosit</i>	420,00 (101,50)	453,00 (114,00)	389,00 (109,00)	474,00 (178,00)	462,00 (166,00)	0,376
<i>Granulosit</i>	733,50 (217,50)	751,00 (194,00)	640,00 (251,00)	818,00 (400,00)	697,00 (223,00)	0,278

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Kruskal Wallis testi.

Çizelge 3.7’de yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında MS alt tiplerinin CD 55 ve CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri üzerine etkisi çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizi ile incelendi.

Yaş ve cinsiyetin etkileri arındırıldığında kontrol grubuna göre sırasıyla; RR MS (B=-0,068; %95 Güven Aralığı: -0,116 – -0,019 ve p=0,007), PP MS (B=-0,161; %95 Güven Aralığı: -0,262 – -0,061 ve p=0,002) ve SP MS (B=-0,096; %95 Güven Aralığı: -0,155 – -0,037 ve p<0,001) olmanın CD 55 lenfosit pozitiflik oranını azaltıcı yöndeki etkilerinin devam ettiği görüldü. Yaş ve cinsiyetin etkileri arındırıldığında kontrol grubuna göre sırasıyla; MS atak (B=-0,398; %95 Güven Aralığı: -0,605 – -0,192 ve p<0,001) ve SP MS (B=-0,188; %95 Güven Aralığı: -0,351 – -0,026 ve p=0,024) olmanın CD 55 monosit MFI düzeyini azaltıcı yönde etkilerinin olduğu görüldü. CD 55 lenfosit pozitiflik oranı ve CD 55 monosit MFI ölçümlerine ait veriler normale yakın dağılmadığından çoklu değişkenli doğrusal regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

Çizelge 3.7. Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldığında MS alt tiplerinin CD 55 ve CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri üzerine etkisi.

	Regresyon katsayısı	%95 Güven Aralığı		t	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
CD 55 Lenfosit %					
<i>Yaş *</i>	0,003	-0,014	0,020	0,363	0,717
<i>Kadın faktör</i>	0,020	-0,018	0,057	1,034	0,303
<i>Relapsing remitting</i>	-0,068	-0,116	-0,019	-2,753	0,007
<i>Primer progresif</i>	-0,161	-0,262	-0,061	-3,184	0,002
<i>MS atak</i>	0,003	-0,071	0,077	0,075	0,940
<i>Sekonder progresif</i>	-0,096	-0,155	-0,037	-3,240	<0,001
CD 55 Monosit MFI					
<i>Yaş *</i>	0,004	-0,044	0,052	0,155	0,877
<i>Kadın faktör</i>	-0,116	-0,220	-0,012	-2,197	0,030
<i>Relapsing remitting</i>	-0,060	-0,195	0,075	-0,876	0,383
<i>Primer progresif</i>	-0,232	-0,510	0,047	-1,644	0,102
<i>MS atak</i>	-0,398	-0,605	-0,192	-3,818	<0,001
<i>Sekonder progresif</i>	-0,188	-0,351	-0,026	-2,287	0,024

* Yaştaki her 10 yıllık artışın etkisi

Çizelge 3.8’de MS alt gruplarına göre olguların diğer laboratuvar ölçümleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında sırasıyla; ALT, AST, PLT ve Hemoglobün yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında WBC yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,005$), söz konusu farka neden olan durum RR MS grubuna göre sırasıyla; MS atak ve SP MS gruplarının WBC düzeyinin daha yüksek olması idi ($p=0,046$ ve $p=0,021$).

Çizelge 3.8. MS alt gruplarına göre olguların diğer laboratuvar ölçümleri.

	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	p- değeri	Toplam (n=120)
ALT	17,00 (14,00)	21,00 (24,50)	13,00 (7,00)	15,50 (8,25)	0,124†	16,00 (11,00)
AST	18,00 (5,00)	28,00 (18,00)	16,00 (9,00)	18,00 (6,25)	0,164†	18,00 (6,00)
WBC	6,55±2,34 ^{a,b}	6,56±2,53	8,53±2,43 ^a	8,03±2,16 ^b	0,005‡	7,11±2,41
PLT	257,6±69,17	266,0±50,15	276,3±69,26	256,9±57,74	0,832‡	259,5±65,22
Hemoglobün	13,56±1,66	15,12±2,09	13,89±1,84	13,34±1,42	0,149‡	13,60±1,65

RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Kruskal Wallis testi, ‡ Tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), a: RR MS grubu ile MS atak grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,046$), b: RR MS grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,021$).

Çizelge 3.9’da MS alt gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında periventriküler lezyon sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,013$) söz konusu farka neden olan durum RR MS grubuna göre SP MS grubunda periventriküler lezyon sayısının daha fazla olması idi ($p=0,020$). MS alt tipleri arasında diğer lezyon sayıları yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Gruplar arasında toplam atak sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,009$) söz konusu farka neden olan durum RR MS grubuna göre SP-MS grubunda toplam atak sayısının daha fazla olması idi ($p=0,007$). Gruplar arasında son 1 yıldaki atak sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,014$) söz konusu farka neden olan durum RR -MS ve PP- MS grubuna göre MS atak

grubundaki atak sayısının daha fazla olması idi ($p=0,024$ ve $p=0,030$). Gruplar arasında son 2 yıldaki atak sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,004$) söz konusu farka neden olan durum RR MS ve PP MS grubuna göre MS atak grubundaki atak sayısının daha fazla olması idi ($p=0,019$ ve $p=0,016$). Gruplar arasında MS tanısı ile takip edilme süreleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,004$) söz konusu farka neden olan durum RR MS grubuna göre SP MS grubunun takip süresinin daha uzun olması idi ($p=0,004$).

Çizelge 3.9. MS alt gruplarına göre olguların diğer klinik bulguları.

	RR MS (n=73)	PP MS (n=5)	MS atak (n=11)	SP MS (n=31)	P- değeri †	Toplam (n=120)
Lezyon sayısı						
<i>Periventriküler</i>	5,00 (8,00) ^a	3,00 (5,00)	4,00 (6,00)	11,00 (12,00) ^a	0,013	6,00 (8,00)
<i>İnfratentoriyal</i>	2,00 (3,00)	2,00 (2,50)	1,00 (2,00)	3,00 (5,00)	0,056	2,00 (4,00)
<i>Spinal</i>	2,00 (2,00)	1,00 (2,50)	2,00 (2,00)	3,00 (4,00)	0,077	2,00 (3,00)
<i>Kortikal veya juksta kortikal</i>	5,00 (7,00)	3,00 (7,50)	5,00 (9,00)	6,00 (10,00)	0,437	5,00 (7,00)
<i>Optik sinir</i>	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,632	0,00 (0,00)
Atak sayısı						
<i>Toplam</i>	2,00 (3,50) ^a	2,00 (3,00)	3,00 (19,00)	5,00 (7,00) ^a	0,009	3,00 (5,75)
<i>Son 1 yıldaki</i>	1,00 (1,00) ^b	0,00 (1,00) ^c	1,00 (3,00) ^{b,c}	1,00 (2,00)	0,014	1,00 (1,00)
<i>Son 2 yıldaki</i>	1,00 (1,00) ^b	0,00 (1,00) ^c	2,00 (4,00) ^{b,c}	1,00 (2,00)	0,004	1,00 (2,00)
Kaç aydır MS ile takipli	48,00 (96,00) ^a	48,00 (125,50)	60,00 (117,00)	120,00 (96,00) ^a	0,004	72,00 (93,00)

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, RR: Relapsing remitting, PP: Primer progresif, SP: Sekonder progresif, † Kruskal Wallis testi, a: RR MS grubu ile SP MS grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: RR MS grubu ile MS atak grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), c: PP MS grubu ile MS atak grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Çizelge 3.10'da MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Tedavi grupları arasında CD 55 eritrosit pozitiflik oranı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,013$), söz konusu farka neden olan durum; naif hasta grubuna göre Fingolimod grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranının daha düşük olması idi ($p=0,028$). Tedavi grupları arasında CD 55 lenfosit pozitiflik oranı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p=0,004$), söz konusu farka neden olan durum; naif hasta grubuna göre Fingolimod grubunun CD 55 lenfosit pozitiflik oranının da daha düşük olması idi ($p=0,019$). Tedavi grupları arasında CD 55 lenfosit MFI düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), söz konusu farka neden olan durum; diğer, naif hasta ve Rebif gruplarına göre Fingolimod grubunun CD 55 lenfosit MFI düzeyinin de daha düşük olması idi ($p=0,012$; $p=0,006$ ve $p<0,001$). Ayrıca, Rebif grubuna göre Ocrelizumab grubunun da CD 55 lenfosit MFI düzeyi daha düşüktü ($p=0,020$). Gruplar arasında CD 55 pozitiflik oranı ve MFI düzeyleri yönünden yapılan diğer karşılaştırmalarda ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 3.10. MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 55 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.

	Eritrosit %	Lenfosit %	Monosit %	Granulosit %
Diğer	98,25 (1,40)	89,15 (10,60)	100,00 (0,50)	100,00 (0,00)
Naif hasta	99,10 (1,20) ^a	88,50 (10,90) ^a	100,00 (0,50)	100,00 (0,00)
Betaferon	98,00 (4,50)	81,20 (9,30)	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)
Rebif	98,00 (2,50)	91,20 (6,30)	100,00 (0,50)	100,00 (0,00)
Copaxone	96,65 (5,05)	85,95 (11,15)	100,00 (0,35)	100,00 (0,00)
Fingolimod	97,60 (2,15) ^a	75,50 (18,85) ^a	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)
Aubagio	99,70 (1,40)	89,00 (18,90)	100,00 (0,70)	100,00 (0,10)
Ocrelizumab	98,70 (2,40)	83,50 (12,75)	100,00 (1,55)	100,00 (0,10)
Natalizumab	97,50 (4,30)	91,15 (8,53)	99,55 (2,20)	100,00 (0,60)
Avonex	98,10 (0,95)	91,10 (5,50)	99,80 (2,35)	100,00 (0,20)
p-değeri †	0,013	0,004	0,341	0,526
	Eritrosit MFI	Lenfosit MFI	Monosit MFI	Granulosit MFI
Diğer	895,00 (130,00)	3,51 (1,66) ^b	11,08 (4,49)	6,26 (2,45)
Naif hasta	1027,00 (262,00)	3,35 (1,28) ^a	8,96 (3,83)	6,08 (1,83)
Betaferon	797,00 (278,00)	4,07 (2,59)	10,28 (7,42)	6,64 (2,28)
Rebif	969,00 (289,00)	4,33 (1,02) ^{c,d}	12,31 (5,67)	5,44 (2,50)
Copaxone	858,00 (348,50)	3,45 (1,20)	11,61 (3,37)	6,00 (1,71)
Fingolimod	933,50 (151,00)	2,21 (0,97) ^{a,b,c}	10,20 (4,10)	5,98 (2,23)
Aubagio	1009,00 (254,00)	3,46 (0,76)	8,56 (5,71)	6,62 (1,02)
Ocrelizumab	930,00 (161,00)	3,32 (1,34) ^d	10,74 (5,43)	5,29 (2,74)
Natalizumab	854,50 (203,50)	3,28 (1,09)	10,69 (2,42)	9,59 (5,89)
Avonex	903,00 (361,50)	3,35 (1,63)	10,21 (7,04)	5,07 (2,98)
p-değeri †	0,399	<0,001	0,659	0,273

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, † Kruskal Wallis testi, a: Naif hafta grubu ile Fingolimod grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), b: Diğer grubu ile Fingolimod grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,012$), c: Rebif grubu ile Fingolimod grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), d: Rebif grubu ile Ocrelizumab grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,020$).

Çizelge 3.11’de MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar yer almaktadır.

Gruplar arasında CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Çizelge 3.11. MS grubunda olguların kullandıkları ilaçlara göre CD 59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri.

	Eritrosit %	Lenfosit %	Monosit %	Granulosit %
Diğer	97,10 (2,28)	69,85 (13,35)	87,95 (7,65)	99,90 (0,38)
Naif hasta	97,70 (2,20)	71,00 (20,50)	90,90 (14,30)	99,90 (0,30)
Betaferon	98,70 (2,20)	68,30 (37,00)	95,30 (9,00)	100,00 (0,10)
Rebif	98,00 (2,60)	74,30 (25,10)	90,70 (6,70)	99,70 (0,70)
Copaxone	98,25 (4,07)	68,80 (14,55)	92,55 (7,05)	99,90 (0,20)
Fingolimod	97,50 (2,23)	60,00 (18,00)	89,45 (6,55)	100,00 (0,20)
Aubagio	96,70 (0,80)	65,30 (18,60)	89,90 (7,80)	100,00 (0,10)
Ocrelizumab	97,50 (2,95)	65,70 (14,90)	90,10 (11,40)	99,80 (0,50)
Natalizumab	97,65 (0,40)	65,00 (27,05)	86,75 (24,88)	99,90 (0,82)
Avonex	96,20 (1,30)	73,90 (16,95)	88,30 (10,80)	99,60 (0,50)
p-değeri †	0,616	0,177	0,768	0,112
	Eritrosit MFI	Lenfosit MFI	Monosit MFI	Granulosit MFI
Diğer	598,00 (186,00)	382,50 (120,50)	411,50 (101,75)	717,00 (232,00)
Naif hasta	722,00 (163,00)	364,00 (139,00)	473,00 (180,00)	729,00 (222,00)
Betaferon	800,00 (179,00)	344,00 (166,00)	450,00 (173,00)	807,00 (295,00)
Rebif	614,00 (131,00)	436,00 (130,00)	460,00 (137,00)	764,00 (259,00)
Copaxone	701,50 (171,25)	365,00 (61,25)	485,50 (74,75)	694,50 (211,75)
Fingolimod	655,00 (174,00)	339,00 (101,00)	431,00 (84,75)	775,00 (185,75)
Aubagio	873,00 (126,00)	362,00 (39,00)	451,00 (67,00)	856,00 (180,00)
Ocrelizumab	621,00 (280,00)	378,00 (111,00)	474,00 (184,50)	718,00 (218,50)
Natalizumab	704,00 (287,75)	366,00 (175,50)	512,50 (285,50)	872,00 (444,75)
Avonex	629,00 (141,50)	353,00 (158,00)	408,00 (128,50)	701,00 (229,50)
p-değeri †	0,351	0,161	0,688	0,790

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, † Kruskal Wallis testi.

Çizelge 3.12’de MS grubu içerisinde EDSS ile CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri yer almaktadır.

EDSS ile sırasıyla; CD 55 pozitiflik oranı, CD 55 MFI düzeyleri, CD 59 pozitiflik oranı ve CD 59 MFI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$).

Çizelge 3.12. MS grubu içerisinde EDSS ile CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri.

	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
CD 55 (%)		
<i>Eritrosit</i>	0,001	0,991
<i>Lenfosit</i>	0,006	0,949
<i>Monosit</i>	-0,178	0,052
<i>Granulosit</i>	-0,113	0,219
CD 55 (MFI)		
<i>Eritrosit</i>	-0,053	0,563
<i>Lenfosit</i>	-0,108	0,239
<i>Monosit</i>	-0,046	0,618
<i>Granulosit</i>	0,040	0,667
CD 59 (%)		
<i>Eritrosit</i>	0,076	0,409
<i>Lenfosit</i>	-0,104	0,258
<i>Monosit</i>	-0,075	0,417
<i>Granulosit</i>	-0,105	0,256
CD 59 (MFI)		
<i>Eritrosit</i>	-0,052	0,576
<i>Lenfosit</i>	0,077	0,401
<i>Monosit</i>	0,087	0,348
<i>Granulosit</i>	-0,065	0,483

† Spearman’ın sıra sayıları korelasyon testi.

Çizelge 3.13. Kontrol ve naif hasta grubu arasında CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırmalar.

	Kontrol (n=30)	Naif hasta (n=23)	p-değeri †
CD 55 (%)			
<i>Eritrosit</i>	97,45 (1,63)	99,10 (1,20)	<0,001
<i>Lenfosit</i>	91,30 (6,15)	88,50 (10,90)	0,240
<i>Monosit</i>	100,00 (0,50)	100,00 (0,50)	0,550
<i>Granulosit</i>	100,00 (0,00)	100,00 (0,00)	0,964
CD 55 (MFI)			
<i>Eritrosit</i>	950,00 (219,25)	1027,00 (262,00)	0,693
<i>Lenfosit</i>	3,47 (0,60)	3,35 (1,28)	0,578
<i>Monosit</i>	11,03 (4,51)	8,96 (3,83)	0,020
<i>Granulosit</i>	6,19 (1,88)	6,08 (1,83)	0,964
CD 59 (%)			
<i>Eritrosit</i>	97,55 (3,45)	97,70 (2,20)	0,872
<i>Lenfosit</i>	65,75 (14,33)	71,00 (20,50)	0,258
<i>Monosit</i>	88,60 (6,95)	90,90 (14,30)	0,530
<i>Granulosit</i>	99,80 (0,33)	99,90 (0,30)	0,194
CD 59 (MFI)			
<i>Eritrosit</i>	715,50 (225,00)	722,00 (163,00)	0,530
<i>Lenfosit</i>	338,50 (49,75)	364,00 (139,00)	0,175
<i>Monosit</i>	420,00 (101,50)	473,00 (180,00)	0,290
<i>Granulosit</i>	733,50 (217,50)	729,00 (222,00)	0,907

Veriler; medyan (çeyrekler arası dağılım genişliği) biçiminde ifade edildi, † Mann Whitney U testi.

Kontrol grubuna göre naif hasta grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p<0,001$), CD 55 monosit MFI düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p=0,020$). Diğer CD55 ve CD59 ekspresyonu pozitiflik oranları ile MFI düzeyleri yönünden ise kontrol ve naif hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

4. TARTIŞMA

Multipl Skleroz, SSS'in kronik, inflamatuvar dejeneratif bir hastalıdır. 19.yüzyıldan beri temel patolojik özelliklerinin gayet iyi bilinmesine ve hücre biyolojisi, immunoloji ve genetik alanındaki çalışmaların günümüzde geldiği yere rağmen hastalığın immunopatogenezi halen net açıklanamamaktadır.

Çoğu hastada hastalık ilerleyen 10 ila 15 yıl içinde progresif faza dönüşebilen relaps ve remisyon fazı ile başlar. Hastaların yüzde on ila on beşi primer progresif MS geliştirir T hücresi ve B hücresi infiltratları santral sinir sistemi ve hataların lezyonlarında her zaman mevcuttur. Bu sadece erken aşamalarda değil aktif demiyelinizasyon ve nörodejenerasyon devam ettiği sürece ileri aşamalarda da söz konusudur (164).

Hastalık radyolojik ve histopatolojik değişiklikler, klinik görünüm ve progresyon ve tedavi cevabı açısından klinik heterojenite göstermektedir. Bu nedenle tanıyı kolaylaştıran ve tedavi yanıtının ve yan etki riskinin değerlendirilmesine izin veren hastalığın spesifik özelliklerini tanımlamak çok önemlidir (165).

Günümüzde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile santral sinir sistemindeki lezyon yükünün yanı sıra klinik özellikler, nüks oranı ve dizabilite progresyonu önemli ölçüde tespit edilebilmektedir. Ancak MRG ile bu özellikleri daha büyük hasta gruplarında ölçmek ve standardizasyon sağlamak mümkün değildir (165, 166).

Moleküler biyobelirteçler ise kolayca ölçülebilir ve klinik özellikler ve manyetik rezonans görüntülemeyi mükemmel şekilde tamamlayabilmektedirler. MS için immünoloji ve nörobiyoloji alanlarından yapılan çalışmalar sonucu patomekanizmaların açıklanmasıyla beraber yeni biyobelirteçler tanımlanmıştır. Son yıllarda moleküler biyobelirteçlerin önemi giderek artmaktadır. Yıllardır yapılan zahmetli çalışmalara rağmen rutin kullanımda sadece birkaç biyobelirteç vardır(165).

Spesivite ve sensitivite biyobelirteçlerin iki kilit figürüdür. Sensivite hastalıktan etkilenen bireylerin test tarafından saptanma oranıdır. Spesivite ise hasta olmayanların gerçek negatif sonuçların oranını gösterir(167).

MS için tanımlanacak biyobelirtecin objektif olarak ölçülmesi, değerlendirilmesi ve normal biyolojik süreçlerin patolojik süreçlerin ayrıca tedaviye

cevabın bir göstergesi olarak işlev görmesi gerekmektedir. İdeal bir biyobelirteç belirli bir hastalığı olan insanlarda bulunan bir parametredir ve sağlıklı insanlarda veya başka diğer hastalıklarda bulunmaz. Tam tersi de doğrudur. Hastalık kötüleşir veya iyileşirse biyobelirteç konsantrasyonu da buna paralel olarak değişmelidir (165).

İdeal biyobelirtecin bir başka özelliği de hasta için güvenli olduğu kadar kolay tespit edilebilir invaziv olmayan bir tetkik yöntemi olmasıdır. Analitik tespit gücü yüksek doğrulukta, tekrarlanabilir ve bunlara ek olarak hızlı, basit, uygun maliyetli ve kapsamlı olması gerekmektedir. Sonuç olarak yöntemin örnek toplama, örnek işleme, örnek saklama gibi sonucu sistematik etkileyen faktörlere duyarlı olması gerekmektedir (165).

Tipik klinik özelliklerine ek olarak görüntüleme yöntemleri de sıklıkla kullanılmaktadır. Örneğin MS’de manyetik rezonans görüntüleme boyut, sayı, yaş ve santral sinir sistemi lezyonların gelişimi, tanı ve tedavi izleminde önemli rol oynamaktadır. Gelecekte beyin atrofisi ölçümü mümkün olursa hastaların izleminde önemli rol oynayacaktır (165).

Görüntüleme biyobelirteçlerinin moleküler biyobelirteçlerden farkı deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik içerisatit (RNA) ve proteinleri değerlendirmesidir. DNA’nın marker olarak avantajları daha kolay ucuz bir değerlendirme sağlamasıdır (168).

RNA ve proteinlerin aksine hastalığa özgü süreçleri izlemek için DNA daha elverişlidir. Günümüzde kullanılan MS’in tüm yerleşik moleküler biyobelirteçleri şu anda proteinler özellikle antikorlardır (165).

Moleküler biyobelirteçlerde örnek hastadan alınmalıdır. MS’te vücut sıvılarından alınan örneklerin farklı avantajları ve dezavantajları mevcuttur. Kan ve beyin omurilik sıvısı özellikle tercih edilmektedir. Kan almak diğer metodlara göre daha az invazivdir (165).

Yüksek spesifite ve sensitivite sağlayan biyobelirteçleri tanımlamak büyük önem taşımaktadır. Diğer önemli kilit noktalar bir biyobelirteçin pozitif ve negatif prediktif değeridir. Bunlar doğru tanı konan pozitif veya negatif test sonucu olan hastaların oranını gösterir (165).

Moleküler biyobelirteçlerin tespiti için genellikle çeşitli analitik yöntemler mevcuttur. Bununla birlikte, farklı saptama yöntemlerinin kullanılması farklı test sonuçlarına yol açabilir ve böylece biyobelirteçin bilgilendirici değerini ciddi şekilde sınırlayabilir. Alemtuzumab tedavisinden sonra ikincil otoimmünite riskini tahmin etmek için potansiyel biyobelirteç olarak interlökin IL -21 üzerinde yapılan araştırmalar, aynı tespit yöntemini kullanarak tek tek bileşenlerin bile değişmesinin sonuçları değiştirebileceğini göstermektedir. Ayrıca serumdaki İL-21 konsantrasyonu ELİSA ile efektif olarak ölçülememiştir. Bu nedenle, moleküler biyobelirteçlerin geliştirilmesi farklı tespit yöntemleri ile validasyon gerektirir (165, 169).

Yeni biyobelirteçlerin ilk araştırmaları genellikle küçük hasta gruplarında yapılır ve bunu takiben büyük bağımsız topluluklarda biyobelirteç adayı molekül tekrardan çalışılır. Bununla birlikte, sonuçların büyük popülasyonlara aktarılması her zaman başarılı değildir. Örneğin 103 hasta ile yapılan bir çalışmada ilk demiyelinizan olaydan sonra MS gelişiminin belirleyicisi olarak anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG) ve anti-miyelin temel protein (MBP) antikorları tanımlanmıştır. Ancak 462 katılımcı ile yapılan başka bir çalışmada bu veri doğrulanamamıştır (170, 171).

Daha önce MS teşhisi için bir biyobelirteç olarak düşünülmüş olan antiKIR4.1 antikoruna için de benzer şekilde başarılı olmamıştır (172).

Biyobelirteç tanımlanırken büyük hasta popülasyonlarında sonuçların geçerliliği doğrulanmalıdır. Doğrulama süreci genellikle uzundur ve genellikle 5 ila 15 yıl sürer. Bu nedenle, MS için biyobelirteç repertuarının genişlemesi yavaş olmuştur. Moleküler biyobelirteçler, MS hastalığının farklı evrelerinde MRG ve klinik belirteçleri tamamlamaktadır. Biyobelirteçler tanı ve prognozun yanı sıra tedavi yanıtı ve yan etki profilini öngörmeyi amaçlar(173, 174)

4.1. Moleküler Biyomarkerlar

Oligoklonal bantlar, hastanın serum ve BOS örneklerinin paralel olarak analiz edilmesiyle görülen immünoglobulin bantlarıdır. MS hastalarında BOS (izoelektrik odaklama ile) analizinde oligoklonal bantların (OKB) oluştuğu bilinmektedir. Bu bantlar santral sinir sisteminde plazma hücreleri tarafından üretilen immünoglobulin G (IgG) ve M (IgM) tarafından oluşturulurlar. Bu bantların BOS'da bulunup serum içinde olmaması intratekal antikor sentezinin güçlü bir göstergesidir ve klinik olarak

kesin MS hastalarının hemen hemen hepsinde bulunur. İntratekal antikorlar esas olarak plazma hücreleri (terminal olarak farklılaşmış B hücreleri) tarafından üretilir ve bu nedenle B hücrelerinin MS patogeneğinde rol oynadığından şüphelenilir (175, 176).

MS hastalarının % 95'inden fazlasında beyin omurilik sıvısında OKB saptanabilir, ancak çoğunlukla serumda görülmez. Bununla birlikte OKB MS'e özgü değildir ve diğer inflamatuvar santral sinir sistemi hastalıklarında da ortaya çıkabilir. Diğer hastalıklar hariç tutulursa OKB MS teşhisini destekler. OKB pozitifliği 1983 yılında MS'de tanı kriteri olarak belirlenmiştir ve bu nedenle hastalığın ilk biyobelirteci olarak bilinmektedir (165).

Tipik klinik ile prezente olan, tipik lezyonları olan ve alternatif tanılar dışlanan hastalarda büyük olasılıkla multipl skleroz saptanacaktır. OKB varlığını göstermek zamanda yayılım kriterlerini beklemek zorunda kalmadan hastalığın bağışıklık ve inflamatuvar doğası hakkında destekleyici kanıt sağlayacaktır (165).

BOS'ta oligoklonal IgG bantlarının saptanması klinik izole sendromdan MS'e dönüşüm ile ilişkilidir ve bu nedenle MS prognozu ile ilgili fikir vermektedir. Tintore ve arkadaşları 1015 hasta ile yaptıkları çalışmada oligoklonal IgG bant pozitifliğinin MS'e dönüşüm ve dizabilite riskini diğer faktörlerden bağımsız bir biçimde artırdığını belirlemişlerdir (177).

Tüm bunlara ek olarak Kuhle ve arkadaşları oligoklonal IgG bantları lezyon yükü ve hastalığın başlangıcındaki yaş ile birlikte klinik izole sendromdan MS'e dönüşüm için güçlü prognostik faktör olduğunu kanıtladı (178).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada radyolojik olarak izole sendromun (RIS) klinik izole sendroma (KİS) dönüşümünde oligoklonal IgG bantlarının prognostik önemi de gösterilmiştir. OKB ayrıca santral sinir sisteminde IgM üretiminden de kaynaklanabilir. Şimdiye kadar sadece bir İspanyol araştırma grubunun bazı çalışmalarında oligoklonal IgM bantları, KİS'den MS'e dönüşüm riski ve hastalığın agresif seyri ile ilişkilendirilmiştir. Ancak oligoklonal IgM bantlarının MS prognozu ile korelasyon göstermediği çalışmalar da vardır. Bu nedenle, prognostik belirteç olarak oligo IgM'nin yararlılığı, gelecekteki çalışmalarla konfirme edilmeye ihtiyaç duymaktadır (165).

İmmüoglobulin (Ig) G indeksi, IgG'nin BOS / serum bölümünün referans protein albüminin BOS/ serum bölümüne oranını tanımlar. Albümin oranı (BOS/serum) MS'deki kan-beyin bariyerinin bozulma ölçütü olarak kullanılır (179, 180).

IgG indeksi, immüoglobulinlerin intratekal üretiminin bir belirtecidir. IgG indeksi > 0.7 değeri artmış intratekal B hücre cevabının bir göstergesidir ve bu nedenle MS hastalığını gösterir(181).

MS hastalarının yaklaşık% 70'inde IgG indeksi artmıştır. Bu nedenle, bu biyobelirtecin duyarlılığı OKB'den daha düşüktür. Ayrıca OKB pozitifliği olmayan MS hastalarında artmış bir IgG indeksine nadiren rastlanır. Bununla birlikte IgG indeksi MS teşhisinin önemli biyobelirteçlerinden biridir ve tanı aşamasında sıklıkla uygulanır (165).

BOS'da nörotrofik virüslere(kızamık, kızamıkçık, varisella -zoster) karşı antikorlar tespit edilirse, bu poli-spesifik intratekal B hücresi cevabını gösterir. Bu nedenle kızamık, kızamıkçık, varisella -zoster (MRZ) reaksiyonunun belirlenmesi şüpheli MS vakalarında önerilmektedir (182, 183).

Brettschneider ve arkadaşları klinik olarak izole sendromdan MS'e dönüşümü olan hastalarda MRZ reaksiyonunun MS 'e dönüşümü olmayan hastalara oranla daha sık saptandığını keşfetmişlerdir. Bu bulgu, B hücresi aktivasyonu ve intratekal polispesifik IgG sentezi ile ilişkili immünolojik değişikliklerin MS gelişiminde erken evrelerde ortaya çıktığı fikrini desteklemektedir. MS'de, polispesifik intratekal MRZ humoral cevabının B hücresini olgunlaştıran ortamı hazırladığı düşünülmektedir (184).

Aquaporin-4 (AQP-4) santral sinir sisteminde astrositler tarafından sentezlenen ve santral sinir sistemindeki su homeostazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan bir su kanalı proteindir [64-67]. Bu proteine karşı antikorlar nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu (NMOSD) olan hastaların yaklaşık % 75'inde saptanabilir ancak MS hastalarında görülmez. Anti-aquaporin-4 antikorları yüksek spesifite ve sensiviteye sahiptir. Santral sinir sisteminin çeşitli enflamatuvar demiyelinizan hastalıkları arasında ayırım yapılmasını sağlayan ilk moleküler biyobelirteçtir. Anti-aquaporin-4 antikorlarının saptanması genellikle NMOSD olduğundan şüphelenilen hastalarda serumda yapılır. Dolaylı immüofloresan, ELISA, akış sitometrisi ve hücre bazlı analizler gibi farklı tespit metodları mevcuttur.

ELISA yöntemi özellikle yüksek spesivite ve sensitiviteye sahiptir ve bu nedenle anti-aquaporin-4 antikorlarının saptanması için önerilmektedir (165).

MOG, miyelin kılıflarının ve oligodendrosit membranlarının yüzeyinde eksprese edilen bir miyelin proteindir ve demiyelinizan hastalıklarda otoimmün yanıt için potansiyel bir hedef moleküldür. Başlangıçta düşünülenin aksine anti-MOG antikorları MS teşhisi veya prognozu için değil ayırıcı tanı için uygundur. Hücre bazlı yöntemler kullanılarak antiMOG antikorlarının akut dissemine ensefalomyelitli (ADEM) pediyatrik hastalarda, NMOSD klinik semptomları olan hastalarda ve bilateral optik nevriti olan hastalarda bulunduğu gösterilmiştir (165).

Bununla birlikte klasik MS'de yüksek anti-MOG antikor titreleri nadirdir ve seropozitif MS hastalarının sıklığı pediyatrik hasta grubunda en yüksektir. McLaughlin ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada başlangıç yaşı 10 yaşın altındaki hastalarda anti-MOG antikorlarının prevalansı % 38.7 iken, yetişkinlikte başlayan MS 'lilerin % 4.3'ü seropozitif olarak saptanmıştır (185).

AQP-4 pozitif NMO ile karşılaştırıldığında MOG pozitif MS 'li hastalarının demiyelinizan hastalığın yeni bir formunu temsil ettiği düşünülmektedir. Bu yeni bulgulara rağmen anti-MOG antikorları klinik uygulamada rutin olarak biyobelirteç olarak kullanılmamaktadır(165).

Antinükleer antikorlar (ANA) hücre çekirdeğinin bileşenlerine karşı dokuya özgü olmayan düzeyi serumda saptanabilen otoantikorlardır. Alman Nöroloji Derneği kılavuzlarına göre ANA düzeyi ayırıcı tanı için zorunlu bir laboratuvar testidir. Kalıcı yüksek titre sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi kollajen doku hastalıklarını gösterir. Bununla birlikte Becker ve arkadaşları bağ dokusu hastalığı kliniği olmayan hastalarda pozitif ANA test sonucunun yararını değerlendirdiler ve bu hastalara titizlikle yaklaşılması gerektiği kanaatine vardılar (165).

SLE için de tipik olan çift sarmallı DNA'ya (dsDNA) karşı antikorların sadece pozitif bir ANA test sonucundan sonra belirlenmesi gerektiğini önerilmektedir. Bununla birlikte Alman kılavuzlarında anti-dsDNA antikorlarının saptanması ayırıcı tanı için zorunlu laboratuvar testlerinden biridir (186).

Protein Chitinase-3-like-1; monositler, mikroglia ve aktif astrositler tarafından salgılanan bir glikozidazdır. Protein Chitinase-3-like-1'in (CHI3L1)

santral sinir sistemindeki fizyolojik rolü bilinmemektedir ancak inflamatuvar lezyonlardaki dağılımı astrositik cevabın önemli bir bileşeni olabileceğini düşündürmektedir (165).

Protein Chitinase-3-like-1 genelde BOS'ta tespit edilir. Cantó ve arkadaşları tarafından 813 katılımcı ile yapılan çok merkezli bir kohort çalışmasında CHI3L1 konsantrasyonunun KİS 'den MS'e dönüşüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterdiler. Yüksek CHI3L1 seviyeleri de daha hızlı özürülük ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir (187).

CHI3L1 henüz klinik kullanıma girmemiş olsa da MS prognozu ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde biyobelirteç olarak umut verici bir adaydır (188).

Nörofilamentler (NF); bir hafif (NFL), bir medium (NFM) ve bir ağır (NFH) zincirden oluşan nöronal hücre iskelet proteinleridir. Aksonların çapını belirlerler ve aksonal taşınmaya katılırlar. Aksonal veya nöronal hasar meydana gelirse NF salınır ve NF BOS veya kanda tespit edilebilir. Kanda tespit için single molecule arrays (SIMOA) adı verilen ultra hassas bir teknik geliştirilmiştir, serumdaki nörofilament hafif zincirin saptanmasına izin verir (165, 189, 190).

ELISA veya elektrolüminesans (ECL) bazlı analizler kullanılarak yapılan ölçümlere göre SIMOA> 25 kat daha yüksek duyarlı ölçüm olanağı sağlar (191).

Disanto ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre MS hastalarının BOS ve serumda eşzamanlı olarak ölçülen nörofilament hafif zincir düzeyleri kontrol grubundan yüksektir. Serum nörofilament hafif zincir düzeyleri ile hastaların MR aktivitesi, sakatlık derecesi ve beyin atrofisi arasında korelasyon saptanmıştır (192-194).

Ayrıca KİS'den MS'e dönüşüm için bir prognostik biyobelirteç olarak da düşünülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada RIS 'den CIS'e dönüşümde serum nörofilament hafif zincirin prognostik önemi de gösterilmiştir (165).

Genel olarak lomber ponksiyon gerektirmeyen kanda ölçülebilen serum nörofilament hafif zincir konsantrasyonu MS'in birçok klinik ve manyetik tomografik özelliği ile ilişkili görünmektedir. Dolayısıyla nörofilament hafif zincir ilerki aşamalarda klinik uygulamada prognostik bir biyobelirteç için iyi bir adaydır.

Diğer bir biyobelirteç adayı glial fibriler asit proteini (GFAP) ile ilgili de umut verici çalışmalar mevcuttur (165).

4.1.1. Tedavi Yanıtı İçin Moleküler Biyobelirteçler

MS patofizyolojisinin aşamalı olarak aydınlatılması sayesinde spesifik etki mekanizmalarına sahip bir dizi hastalık modifiye edici tedavi keşfedilmiştir. Bununla birlikte tüm hastalar tedaviye benzer yanıt vermemektedir. Her hastayı optimize edilmiş MS tedavisi ile doğru bir şekilde tedavi edebilmek için terapötik yanıt tahmin etmek ve etkinliğini izlemek için biyobelirteçlerden medet umulmaktadır (165).

Çoğunlukla protein ilaçların uygulanmasına yanıt olarak oluşturulur ve gerçek etki mekanizmasını önleyebilir. İnterferon (IFN) - β tedavisi sonrası serumda saptanmaktadır. IFN tipine bağlı olarak hastaların % 40 kadarında nötralizan antikorlar saptanmıştır. Bu genellikle tedavinin ilk 2 yılında ortaya çıkar (195).

IFN-y'ye karşı nötralize edici antikorların yıllık nüks oranı, sakatlığın ilerlemesi ve MRI aktivitesi üzerindeki olumsuz etkili olduğu ifade edilmektedir. Bu nedenle iki pozitif test sonucu elde edilirse 3 ila 6 ay içinde bir tedavi değişikliği önerilir (196, 197).

Bu nedenle IFN-y'ye karşı nötralize edici antikorlar zayıf tedavi yanıtı için prognostik bir biyobelirteçtir. IFN-y'nin biyolojik aktivitesi için dolaylı bir biyobelirteç ise IFN-y tarafından indüklenen bir antiviral protein olan miksovirus direnç proteini A'dır (MxA). Bir hastada düşük ila orta titreli IFN-y'ye karşı nötralize edici antikorlar tespit edilirse MxA düzeyi ile ek bilgi sağlanabilir. Düşük IFN-y biyoyararlanımı anlamına gelen düşük MxA seviyesi saptanırsa tedavide değişiklik düşünülmelidir (165, 197).

Lökositler üzerindeki integrin $\alpha 4\beta 1$ ve $\alpha 4\beta 7$ 'ye karşı etki eden bir monoklonal antikor olan natalizumab tedavisi sırasında da nötralizan antikorlar oluşturulabilmektedir. Natalizumab ile tedavi edilen hastaların ortalama% 6'sında nötralizan antikorlar en az bir kez tespit edilir. Olguların% 90'ında bunlar tedavinin ilk üç ayında ortaya çıkar (196).

Nötralize edici antikorlar, natalizumabın serum seviyesini düşürür ve antikorların sürekli varlığı ile tedavinin azalmış etkinliği ile ilişkilidir. Vennagoor ve

arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada yüksek nötralize edici antikor titrelerinin MRG'de epizotlar ve gadolinium tutan lezyonların oluşumu ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Halihazırda tedavi yanıtı için prognostik biyobelirteç olarak natalizumab'a karşı nötralize edici antikorların rutin kullanımı için herhangi bir kılavuz olmamasına rağmen tedavi başlangıcından sonraki 3 ila 4 ay içinde veya nüks meydana geldiğinde testin yapılması önerilir (165).

Nötralize edici antikorlar ayrıca infüzyonla ilişkili yan etkilerin ortaya çıkması ile ilişkili olduğundan aynı zamanda terapötik yan etkiler için de bir göstergedir. Nötralize edici antikorlar CD20 + B hücrelerini tüketen Ocrelizumab veya CD52 + hücrelerini tüketen Alemtuzumab gibi diğer monoklonal antikorlar için de uygun olabilir (165, 198).

Nörofilament hafif zincirin salınımı(NFL) akson hasarı ile ilişkili olduğundan ve NFL konsantrasyonu hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğundan bu protein terapötik yanıt için biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Birçok çalışma natalizumab, fingolimod, mitoksantron, rituksimab ve alemtuzumab ile tedaviyi takiben MS hastalarında BOS'ta NFLC miktarında azalma olduğunu göstermiştir. Gunnarsson ve arkadaşları natalizumab tedavisinin başlamasından 6 ila 12 ay sonra NFL seviyelerinde yaklaşık olarak sağlıklı kontrol seviyelerinde bir düşüş gözlemlediler (165, 199).

Kuhle ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmaya göre fingolimod tedavisinden 12 ay sonra plasebo grubu ile karşılaştırıldığında BOS'ta NFL düzeylerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (200).

Natalizumab, fingolimod ve mitoksantron dahil olmak üzere hastalık modifiye edici tedavilerle tedaviden sonra serumda NFL seviyelerinde bir azalma gözlenmiştir (201, 202).

Akgün ve arkadaşları alemtuzumab ile tedavi edilen hastalarda aylık serum NFL (sNFL) değerlendirmesi yapmışlardır. Klinik veya MRG aktivitesindeki kötüleşme sNFL seviyesindeki artışla paralel olarak (3-6 ay boyunca 20 kata kadar artış) seyretmiştir (203).

Klinik nüks olarak sınıflandırılmayan hasta tarafından bildirilen semptomlara bile sNFL artışı eşlik etmiştir. Genellikle sNFL ilk klinik semptomlardan sonraki 1-3

ay içinde artmaktadır. Aylık sNFL'ler alemtuzumab tedavisi gerektiren yüksek hastalık aktivitesi olan hastalarda daha yüksek değerlerde ortaya çıkmaktadır (165).

C-X-C Motif Kemokin -13 (CXCL13) en güçlü B hücresi kemo-atraktan maddelerden biridir ve B hücrelerinin MS'de santral sinir sistemine alınmasını sağlar. Sonuç olarak MS hastalarının BOS'unda artmış CXCL13 seviyeleri sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir (204).

Novakova ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada natalizumab tedavisi alan hastalarda IFN-y tedavisi alan hastalara göre daha düşük CXCL13 değerleri saptanmıştır. Başka bir çalışmada IFN-y, glatiramer asetat veya teriflunomidten tedavisinden fingolimod'a geçildiğinde CXCL13 düzeylerinde azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlara göre CXCL13 MS tedavi etkinliği için uygun bir biyobelirteç olabilir henüz klinik olarak kullanılmamaktadır (205, 206).

4.1.2. Terapötik Yan Etkileri Öngörmek İçin Moleküler Biyobelirteçler

Klinik yanıtta ek olarak advers olaylar bir tedavinin başarısı için belirleyici bir kriterdir. Moleküler biyobelirteçler yan etkileri tahmin etmek ve izlemek için önemli bir araç olabileceği düşünülmektedir (165).

VZV'ye karşı antikolar çeşitli RR-MS tedavilerinin yan etkilerini öngörmek yerleşik bir biyobelirteçtir. Son zamanlarda antikor seviyesi ile hücresele VZV yanıtı arasında güçlü bir korelasyon olduğu saptanmıştır(207).

Değişen bağışıklık cevabı nedeniyle bazı immünmodülatör tedavilerle herpetik enfeksiyon riski artar. Tedavi sırasında VZV reaktivasyonundan kaçınmak için daha önce suçiçeği hastalığı geçirmeyen veya aşılması olmayan hastalarda anti-VZV antikor titresi fingolimod, alemtuzumab ve kladribin ile tedaviye başlamadan önce muhakkak belirlenmelidir (165).

Seronegatif durum söz konusu olduğunda aşılama yapılmalıdır ve aşının koruma sağlaması için tedavinin başlanması 4 ila 6 hafta ertelenmelidir. Alemtuzumab tedavisi verilecek tüm hastalar için antiherpetik ajanların profilaktik uygulanması da önerilir (208).

Kladribin tedavisinde lenfosit sayısı 200 / µl altına düşerse herpes profilaksisi düşünülmelidir (209).

John Cunningham virüsüne (JCV) karşı antikorlar serum veya plazmada tespit edilir ve natalizumab tedavisi sırasında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) gelişimi için bir risk faktörüdür. PML riski ayrıca önceki immünosüpresif tedavi ve natalizumab tedavisinin süresi ile artar (210).

Daha önce immünosüpresif tedavi uygulanmayan anti-JCV antikor pozitif hastalarda PML risk değerlendirmesi için Anti-JCV antikor indeksine bakılır. Buna göre, indeks değeri > 1.5 olan hastalarda PML gelişme riski önemli ölçüde artmaktadır. Bu durumda yakın izleme ve gerekirse bir tedavi değişimi uygundur. Bu nedenle anti-JCV antikorları natalizumab tedavisinde yerleşmiş ve önemli bir biyobelirteçtir. MS için natalizumab alan hastalarda klinik izlemde PML riski için yıllık anti-JCV antikor indeksine rutin bakılmalıdır. Bununla birlikte bu test PML'nin öngörülmesini kesin olarak sağlamaz ve diğer tedavilerde PML risk değerlendirmesine izin vermez (211, 212).

L-selektin (CD62L), lenfositlerin hücre yüzeyinde bir adhezyon molekülüdür. Periferik mononükleer kan hücrelerinde CD62L eksprese eden CD4 + T hücrelerinin oranı natalizumab tedavisinde PML riski için başka bir biyobelirteç adaydır (213).

Schwab ve arkadaşları CD62L değerlerinin JCV serostatus ve JCV endeksi ile korelasyon gösterdiğini saptadılar (214).

17 pre-PML hastası ve 1410 kontrol hastasıyla yapılan çalışmada düşük CD62L oranının PML geliştirme riskini 55 kat artırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte natalizumab verilmiş olan 21 PML hastası ve 104 kontrol hastası ile yapılan bir başka çalışmada CD62L düzeyi ve PML riski arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Bu durumda CD62L'nin terapötik yan etkiler için bir biyobelirteç olarak uygunluğunu değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu aşıkardır (215).

Moleküler biyobelirteçler kişiselleştirilmiş bir tedaviye giden yolda önemli bir adımdır (216, 217).

İdeal bir biyobelirteç yüksek spesifite ve sensiviteye sahip olmalıdır. Bunların yanı sıra kolay uygulanabilir, ucuz, tekrarlanabilir ve non-invaziv bir tetkik olmalıdır. Şu anda MS'in tanı, prognoz tedaviye yanıtın izlenmesi ve yan etki riskinin değerlendirilmesi bazı yerleşik biyobelirteçlerin yardımıyla sağlanmaktadır. Bunlar

arasında oligoklonal bantlar ve IgG indeksi, anti-AQP-4 antikorları, IFN- γ ve natalizumab karşı nötralize edici antikorlar, ayrıca anti-JCV ve anti-VZV antikorları bulunur. Ek olarak NFL ve CHI3L gibi daha ileri çalışmalarda valide edilmesi gereken umut verici biyobelirteç adayları vardır. Bununla birlikte biyomarker adaylarının klinik uygulamada yerini alabilmesi için büyük kohortlarda uzun süreli çalışmalar gereklidir. Tüm bu gelişmelere rağmen tedaviye başlamadan önce tedavi yanıtının güvenilir bir şekilde tahmin edilmesini sağlayan biyobelirteçler ve dolayısıyla bireyselleştirilmiş tedavi hala eksiktir. Bu nedenle MS alanında yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesi için yenilikçi çalışmalara ihtiyaç vardır (165).

CD55 VE CD59 gen defektli deneysel otoimmün ensefalomyelit (MS çalışmaları için hayvan modeli) modellerinde hayvanların kontrol grubuna göre daha şiddetli hastalık geçirdiği gözlemlenmiştir (67).

MS hastalığının teşhisinde klinik ve MRI altın standart teşkil etmektedir. Ancak MRI hala pahalı ve zaman tüketici bir testtir. Bu nedenle teşhis için kullanılabilir pratik biyomarker ihtiyacı doğmaktadır. CD55 ve CD59 'un bu amaçla kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.12.18 tarihli ve 2018/443 karar nolu etik kurul onayı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine Haziran 2019 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, 2010 McDonalds kriterlerinde göre kesin MS tanısı alan 120 hasta (atak ve remisyon dönemlerinde) ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde herhangi bir polikliniğine başvuran aktif otoimmün hastalık öyküsü olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Hasta ve gönüllülerin 5 cc periferik venöz kan örnekleri alınarak flow sitometri yöntemi ile CD55 CD59 çalışıldı. Eritrositler boyanma için fosfat tampon tuzu ile dilüe edilerek ve dilüe kan polistren tüplere yerleştirildi. Eritrositler CD 55 ve CD 59 a karşı florokrom konjuge monoklonal antikorlara maruz bırakıldı. Oda ısısında 20 dakikalık inkübasyonun ardından kan örnekleri fosfat tampon tuzu ile resüspanse edilerek ve hücreler flow sitometri ile analiz edildi.

Lökositler boyanma için polistren tüplere yerleştirilip CD 55 ve CD 59'a karşı florokrom konjuge monoklonal antikorlara maruz bırakıldı. Oda ısısında 15 dakikalık inkübasyonun ardından eritrosit lizisi için 1 ml FACS liziz ilave edildi.

Sonrasında 10 dakika eritroist lizisi için beklendi. Bu işlemin ardından kan örnekleri yıkanıp 0.5 ml fosfat tampon tuzu ile resüspanse edildi.

Hücreler BD FACSCalibur flow sitometri cihazında Cell-Quest yazılımı kullanılarak analiz edildi. Membran intensitesi membrandaki CD55 ve CD 59 epitoplarının sayısal olarak oranına bağlıdır ve bu değer tek parametrelili histogramlar ile ölçülerek rölatif ortalama flöresan yoğunluğu olarak kaydedildi. Pozitif ve negatif hücreler izotip kontrolü ile boyama yapılırken belirlendi.

MS hastalığı, 30-50 yaş grubundaki erişkinlerde sık görülmektedir. Nadiren 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülebilir. Bizim çalışmamızda hastaların yaşları 18-67 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $39.1 \pm 11,5$ di. Ertekin ve arkadaşlarının(ark) 40 MS olgusunda yaptıkları çalışmada, ortalama yaş 43.6 ± 8.2 bulunmuştur. Olgularımızın yas ortalamalarının, literatürde MS'in en sık ortaya çıktığı yas ortalaması ile uyumlu olduğu görülmektedir (218).

MS kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bizim çalışmamızda da hastaların %70'i kadındı. Kaya ve arkadaşlarının MS'li 62 hasta ile yaptıkları bir çalışmada kadın oranının %67,7 olduğu ifade edilmiştir (219).

Çalışmamızda hastaların hastalık süreleri, 3 ay ile 240 ay arasında değişmekteydi. MS klinik tipleri açısından bakıldığında çalışmamızda Relapsing-Remitting MS tipi hastalığı olan 73 (%60), Sekonder- Progresif MS tip hastalığı olan ise 31 (%25), Primer -Progresif 5 (%4) ve atak dönemimde 11 (%9)olgu bulunmaktadır. Literatürde RR-MS tanısı olan hastaların tedavi edilmedikleri takdirde %50'sinin on yıl içinde SP-MS'ye dönüştüğü belirtilmektedir (121, 220)

Doğal immün sistem spesifik patojenlere rastladıktan sonra, naif CD4 + T hücrelerinin efektör T yardımcı hücrelerine farklılaşmalarını başlatabilen, T hücre reseptörlerini (TCR) ve diğer kostimülatör molekülleri içeren karakteristik sitokinler üretir (100).

Sitokin üretiminin analizi transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile CD4 + Thelper hücrelerinin farklı alt tiplerinin tanımlanmasına yol açtı. 1986'da Mosmann ve Coffman aktive olmuş CD4 + Thelper'in Th1 ve Th2 hücresi olmak iki alt tipini tanımladı (221).

T helper 1 (Th -1) hücreleri, IL-12 ve interferon-gama (IFN- γ) varlığında farklılaşır ve tümör nekroz faktörü- α (TNF α) ve IL-2'ye çok benzeyen sitokinler üretir. Th1 hücreleri, hücre içi patojenlere karşı immün yanıtta mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı rezistansta çeşitli otoimmün hastalıkların induksiyonunda önemlidir. Buna ek olarak IL-4, Th2 hücrelerinin farklılaşmasını teşvik eder. Th2 hücreleri, hücre dışı patojenlere karşı savunmada, B hücrelerinin antikor sınıfının değiştirilmesinde alerjik hastalıkların gelişiminde rol oynar (222).

Kompleman sistemi patojen mikroorganizmalara karşı konakçı bağışıklığını sağlayan ayrıca immün komplekslerin hasarlı hücrelerin temizlenmesi ve immünregülasyonda önemli doğal bağışıklık komponentidir. Kompleman sisteminin aşırı aktivasyonu veya yetersiz düzenlenmesi otoimmün veya inflamatuvar hastalıklara yol açmaktadır (223, 224).

Kompleman regülatuar sistemin en önemli düzenleyicileri CD 55 ve CD 59 proteinleridir. Yamaguchi ve ark. aplastik anemisi olan hastaların % 28.6'sında MDS li hastaların % 27.8 inde eritrositlerde CD59 eksikliğini gösterdi. Wang ve ark. tedavi edilmemiş aplastik anemili hastalarda nötrofillerin% 52'sinde CD59 ve CD 55 eksikliğini göstermiştir. Bu eksiklik hemolitik süreçlere aracılık etmektedir(225, 226).

MS genç erişkinlerde yaygın etiyolojisi hala bilinmeyen, miyelin tabakasındaki antijenlere karşı otoantikor oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. CD55 ve CD59 gen defektli deneysel otoimmün ensefalomyelit (MS çalışmaları için hayvan modeli) modellerinde hayvanların kontrol grubuna göre daha şiddetli hastalık geçirdiği gözlemlenmiştir (67).

Matsuo ve ark. tarafından sıçanlarda böbrek hücrelerinde anti-CD59 monoklonal antikorları ile nötralizasyonun glomerulonefrit alevlenmesine yol açtığı bildirilmiştir. Kaminski ve ark. tarafından farelerde yapılan çalışmalarda CD55 ve CD59'un azalan ekspresyonunun asetilkolin kaybı ve kas zayıflığını arttırdığı gösterilmiştir (227, 228)

Miwa ve ark. tarafından yayınlanan bir çalışmada CD55 molekülünü MRL / lpr farelerinde kodlayan Daf-1 geninde delesyonun otoimmün hastalıkların alevlenmesine yol açtığı gösterilmiştir. Bu hayvanlara kontrol grubuna göre daha sık

lenfadenopati ve splenomegali, yüksek seviyelerde anti-kromatin antikoru ve dermatit görülmüştür (229)

Benzer şekilde ülkemizde yapılan tip 2 DM ve erken başlangıçlı protein kaybettiren enteropati hastalarda yapılan çalışmalar CD55 ve CD59 kaybının otoimmün süreçlere eşlik edebileceğini göstermiştir (230, 231)

Literatürde atorvastatinin, gerasilguranil transferaz yolunu içeren bir mekanizma ile astrositlerde CD55'in transkripsiyonel bir düzenleyicisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. CD55 artışının kanıtlanmış sonuçları, in vitro astrosit kültürlerinde tamamlayıcıya bağlı sitotoksitenin inhibisyonunu ve in vivo olarak NMO'nun deneysel bir fare modelinde azalmış patolojiyi içermektedir(232).

Çeşitli fizyolojik faktör ve ilaçların romatoid artrit ve ateroskleroz gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynayan umbilikal ven, deri ve aortadaki endotel hücrelerinde sentezlenen kompleman regülatuar proteinlerin upregülasyonunu artırdığı öne sürülmektedir (232).

TNF- α , interferon ve basit fibroblast büyüme faktörü (bFGF) dahil fizyolojik faktörlerin, protein kinaz C (PKC) bağımlı yolla CD55 ekspresyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Buna karşın vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), PKC bağımlıdır (233-235).

Astrositlerde atorvastatin tarafından gerçekleştirilen CD55 artışının aynı zamanda GGTaz inhibisyonunu içerdiğini öne sürülmektedir. Atorvastatinin ayrıca, hipoksik bir romatoid artrit modelinde nitrik okside bağımlı GGTaz inhibisyonunu içeren bir mekanizma ile CD 59 artışına yol açtığı bildirilmektedir (236).

NMO'da CD59 ile ilgili deneysel hayvan modellerinden elde edilen veriler mevcuttur. CD59'un transgenik knock-out mutasyonu sonrası AQP4-IgG'nin merkezi sinir sistemi dokularına pasif transferini takiben farelerin ve sıçanların NMO patolojisinin gelişme ihtimalini büyük ölçüde arttırdığı saptanmıştır (237-239).

Lentiviruslar tarafından yapılan CD59 upregülasyonunun NMO patolojisinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (240).

Matematiksel modeller, CD59 ekspresyonundaki teorik artışların, AQP4-IgG ve kompleman sistemi tarafından indüklenen hücre hasarını önleyebileceğini göstermiştir (241).

Membran atak kompleksinin oluşumunu engelleyen CD 59 proteini eksikliğinde hücre ve doku hasarı meydana gelebilmektedir. Membran atak kompleks depozitleri Multiple skleroz, CIDP, GBS benzeri hem periferik hem de santral sinir sisteminde demiyelizan lezyonlara yol açabilmektedir. CD 59 ayrıca kafa travmalarından sonra kompleman aktivasyonundan korunmak amacıyla nöronlarda eksprese edilmektedir. CD 59 eksikliğinin kompleman aracılı lizise yol açtığı CD 59 nokta mutasyonlu fare modellerinde gösterilmiştir (242).

Kalıtsal CD59 eksikliği nadir görülen otozomal resesif kalıtılan rekürren stroke, kronik sublinik Coombs negatif, hemoliz Guillan Barre (GBS) sendromuna benzeyen erken başlangıçlı rekürren periferik nöropati, kronik inflamatuvar nöropati CIDP) ile karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmıştır (243, 244).

Nörogörüntüleme bulguları kalıtsal CD 59 eksikliğinin vaskülopatik veya inflamatuvar olabildiğini göstermektedir. Bugüne kadar iskemik ve hemorajik stroke, moya -moya sendromuna evrimleşen proksimal serebral arter darlığı ve myelopati vakaları bildirilmiştir. Ayrıca ADEM benzeri demiyelizan (241) demiyelizan - inflamatuvar lezyonların geliştiği vakalar literatürde mevcuttur (245-247).

Upregüle BOS- çözümlü C5b-9 kompleman birikimleri hem NMO hem de MS'de bildirilmiştir. NMO ve MS hastaları ile inflamatuvar olmayan nörolojik hastalık (Parkinson hastalığı, serebrovasküler hastalık) nedeniyle takipli hastaların CSF CD59 düzeylerini karşılaştıran çalışmada NMO ve MS hastalarında BOS CD59 düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır (248).

2015 yılında nötrofillerin immün cevaptaki rolünü araştırmak için yapılan bir çalışmada nötrofil (fMLP reseptörü, TLR2) kemotaksis ve migrasyondan sorumlu (CXCR1, CD62L, CD43), kompleman regülatörleri (CD46, CD55, CD559) 22 RRMS, 22 Nöromiyelitis Optikta hastası (NMO), 22 sağlıklı kontrolden periferik venöz kan örnekleri alınarak ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiş. CD46, CD55 ve CD59'un sağlıklı kontroller NMO ve MS hastalarından gelen nötrofiller üzerinde benzer seviyelerde eksprese edildiği ve bu hastalarda kompleman aktivasyonunun düzenlenmesinde önemli bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (249).

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) da mevcut tedavisi olmayan ölümcül progresif nörodejeneratif bir hastalıktır. Doğal bağışıklık sisteminin bileşenleri ALS hastalarının omurilik ve merkezi sinir sisteminde aktive edilir. SOD1G93A faresinde

yapılan çalışmalar, nörolojik semptomlar görülmeden önce C1q ve C3 / C3b'nin motor u plakasında birikimini göstermektedir. Yapılan çalışmada nörodejeneratif bir hastalık olan ALS patolojisinde motor u plakalarındaki kompleman sistemin rolünü daha iyi anlamak için CD 55 ve CD 59 için 11 ALS donörü ve 6 adet sağlıklı kontrolde interkostal kaslarda post-mortem immünassay yöntemi ile analiz edilmiş. CD55 CD59'un ALS donrlerinin motor u plakalarda artışı saptanmış. Bunlara ek olarak motor sinir terminali ve terminal Schwann hücrelerinde de CD55 ve CD59 alışılmış. Kompleman regülatörleri CD55 ve CD59'un ALS hastalarının motor u plakaları üzerindeki up regülasyonu yüksek kompleman aktivasyon seviyesini azaltma ve dokuyu koruma girişimi olarak değerlendirilmiş (250).

NMO'da periferik aquaporin-4 eksprese eden hücrelerin kompleman reglatrlerini eksprese ederek kompleman kaynaklı hasardan korunup korunmadığını belirlemek amaçlı yapılan bir çalışmada hücreler aquaporin-4 (AQP4), CD46, CD55 ve CD59 için immüno boyanmış. Astroitlerin CD46, CD55 ve CD59'dan yoksun olduğu saptanmış. CD46, CD55 ve CD59 'un nöromiyelitis optika lezyonlarında veya çevresinde artmadığı izlemiş. Böbrekte AQP4, CD46 ve CD55 ile birlikte eksprese edildiği; midede AQP4, CD46 ile birlikte eksprese edildiği, iskelet kasında AQP4, CD46 ile birlikte eksprese edildiği saptanmış. Tek başına kültürde üretilen astroitler; AQP4 ve CD59'u birlikte eksprese ettiği ancak astroit-endotelyal ortak kültürlerde CD59'dan yoksun olduğu saptanmış. Sonuç olarak da kompleman regülatörleri periferik organları koruduğu ancak merkezi sinir sistemini AQP4-IgG ve kompleman aracılı hasarlara açık olduğu kanıtlanmış. Bulgular, nöromiyelitis optica'nın neden merkezi sinir sistemine zarar verdiğini, ancak periferik organları koruduğunu izah etmektedir (251).

Kompleman regülatuar proteinlere (CD46, CD55 ve CD59) karşı antikor titreleri 42 akut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati, 23 kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati, 13 akut motor aksonal nöropati, 71 multipl skleroz ve 19 nromiyelit optika hastasının yanı sıra 55 sağlıklı kontrolde ELİSA yöntemi kullanılarak araştırılmış CD46, CD55 ve CD59'a karşı önemli düzeyde antikor saptanmamış (252).

Alegretti ve arkadaşları tarafından 2010 yılında 21 sistemik lupus eritamatozus(SLE) ve 23 sağlıklı kontrolde periferik venöz kandan flow sitometri yöntemi ile yapılan çalışmada CD55 ve CD59 pozitif eritrosit oranı kontrollere göre

önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Mevcut çalışmada, SLE hastalarında CD55 ve CD59 pozitif lenfositlerinin oranının, kontrollere kıyasla önemli ölçüde azaldığı, SLE hastalarının CD55 ve CD59 ekspresyonu olmayan hücrelerin sayısının artmış olabileceği ifade edilmektedir. CD55 ve CD59 lenfositlerindeki bu azalma SLE hastalarında lenfopeni ile ilişkilendirilmiştir (253).

2019 yılında Mısır'da yapılan bir çalışmada 60 kronik böbrek yetmezlikli hasta (30 çocuk, 30 yetişkin) ile 60 sağlıklı kontrolde periferik venöz kan örnekleri alınarak yapılan çalışmada CD55 ve CD59'un patogenezdaki rolü analiz edilmiş. Pediatrik kronik böbrek yetmezliği hastalarında CD55 ve CD59 eksprese eden pozitif eritrositlerin oranı pediatrik kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmış ($P < 0.001$). Eritrositler üzerindeki CD55'in MFI değerinin ferritin seviyesi ve CRP ile doğrudan bir korelasyon gösterdiği saptanmış. Bunlara ek olarak pediatrik popülasyonda eritrositler üzerinde çalışılan belirteçler ile hastalık şiddeti açısından ilişki saptanmamış. Yetişkin hastalara baktığımızda ise glomeruler filtrasyon hızı ve CD55 pozitif eritrositlerin oranı, CD59 eritrosit MFI'si arasında ters bir korelasyon gözlemlenmiş. Çalışmadaki tüm hastalarda anemi mevcutmuş. Kompleman regülatuar protein eksikliğinin anemi gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmüş (254).

Çalışmamızda kontrol grubuna göre MS grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0,035$) CD 55 lenfosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) buna karşın naif hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda CD 55 eritrosit pozitiflik oranında yükseklik devam ederken CD 55 lenfosit pozitiflik oranı kontrol grubu ile benzer olarak izlenmiştir. Lenfosit sayıları ile korelasyon yapıldığında kontrol grubuna göre MS grubunun lenfosit ortalaması istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$). Kontrol grubu ve MS alt tipleri birbirleri arasında kıyaslandığında kontrol grubuna göre MS atak hariç diğer tüm MS alt tiplerinin ortalama lenfosit sayısı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.05$). MS alt tiplerinin birbirleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0.05$). Tedavi grupları arasında lenfosit sayısı yönünden yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0.001$) söz konusu farka neden olan durum; fingolimod grubunun ortalama lenfosit sayısının sırasıyla; natalizumab, ocrelizumab, teriflunamid, glatimer asetat, naif hasta ve diğer

immünomodülatör tedavi alan gruplara göre daha düşük olması idi ($p<0.05$). Diğer alt grupların birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir fark görülmedi ($p>0.05$). Korelasyon analizlerine göre lenfosit sayısı ile CD 55 pozitif lenfosit yüzdesi, CD 55 lenfosit MFI granulosit MFI arasında istatistiksel olarak anlamlı ve aynı yönlü korelasyon gözlemlendi ($r=0.303$, $r=0.315$ ve $r=0.173$) ($p<0.05$). CD 55 pozitif lenfosit yüzdesi, CD 55 lenfosit MFI lenfosit pozitiflik oranındaki düşüşün immünomodülatör kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Fingolimod, relapsing-remitting multipl sklerozu (RR-MS) tedavi etmek için geliştirilen nispeten yeni, etkili ve güvenli bir ilaçtır. İn vivo olarak fingolimod fosforile olur ve “Sfingosin-1-fosfat” (S1P) oluşur. Fingolimodun ana etki mekanizması, lenfositler üzerinde eksprese edilen S1P1 reseptörlerinin düzenlenmesi yoluyla lenfositlerin lenfoid dokularda tutulmasıdır. S1P1 reseptör antagonizması lenfoid dokulardan lenfosit çıkışında bir azalmaya yol açar bu da fingolimod tedavisinde tipik olan lenfopeni ile sonuçlanır (255).

Fingolimod kullanan RR-MS hastalarında periferik lenfosit sayısı ile nüks ve sakatlık oranlarında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Lenfositlerdeki S1P1’in antagonizması, onları lenfoid dokulardan çıkmalarına ve periferik kana geri dönmelerine izin verecek olan zorunlu sinyalden yoksun bırakır S1P gradyanına yanıt vermez hale getirir (256).

Her ne kadar fingolimodun ana etki mekanizması gibi görünse de periferik lenfositlerin sayısı ilacın etkisi ile doğrudan ilişkili olmadığından RRMS hastalarında hastalık aktivitesini kontrol eden tek parametre lenfosit sayısı değildir. Bu hücrelerin toplam sayısı yerine lenfosit alt popülasyonlarındaki düşmelerin etkili olabileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da fingolimod kullanan hastalarda CD55 lenfosit sayısında düşüş mevcuttur (255).

MS’li hastaların kanındaki hafıza ve saf T hücrelerinin yüzdesinin fingolimod ile tedavi sırasında relapslarla ilişkili olduğu bildirilmiştir. CD4 + T hücreleri ve B hücrelerinde tüm hastalarda çoğunlukla tekdüze bir azalma saptandığı ifade edilmektedir. Çalışmamızda CD 55 lenfosit pozitifliğinde istatistiksel açıdan azalma saptanmıştır. Çalışmamız bu açıdan ilk ve tektir (255, 257).

Alegretti ve arkadaşları tarafından SLE hastalarında yapılan çalışmada CD59 pozitif sahip granulositlerin oranının, kontrollerden elde edilen granulositlerin

oranına kıyasla önemli ölçüde azaldığı ve bunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca granülositler üzerindeki CD55 MFI kontrollere kıyasla azalmıştır. Öte yandan, pozitif CD55 ve CD59 ekspresyonu ve MFI içeren monositlerin oranı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (253).



5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda kontrol grubuna göre MS grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken ($p=0,035$) CD 55 lenfosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) buna karşın naif hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda CD 55 eritrosit pozitiflik oranında yükseklik devam ederken CD 55 lenfosit pozitiflik oranı kontrol grubu ile benzer olarak izlenmiştir. Ayrıca kontrol grubuna göre naif hasta grubunun CD 55 monosit MFI düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşük saptandı. Kontrol ve MS grupları karşılaştırıldığında CD 59 eritrosit, lenfosit, monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında CD 59 eritrosit, lökosit, monosit ve granulosit MFI düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Literatür gözden geçirildiğinde ise benzer şekilde MS hastalarında flow sitometri yöntemi ile periferik kan örneklerinden yapılan çalışma yoktur. Neden sonuç ilişkisinin aydınlatılması elde edilen verilerin doğrulanması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bradley WG. Neurology in clinical practice: principles of diagnosis and management: Taylor & Francis; 2004.
2. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı. İstanbul: Güneş Kitabevleri; 2013.
3. Börü ÜT, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, İstanbul, Turkey. *Neuroepidemiology* 2006;27:17-21.
4. Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, et al. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Metropolitan Area of Edirne City, Turkey. *Balkan Med J* 2011:193-6.
5. Ferrante P. The puzzling natural history of multiple sclerosis: a challenge for the research and care. *Journal of neurovirology* 2000;6:S1.
6. Prat E, Martin R. The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of rehabilitation research and development* 2002;39:187-200.
7. Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2008;274:45-7.
8. Azzimondi G, Stracciari A, Rinaldi R, D'Alessandro R, Pazzaglia P. Multiple sclerosis with very late onset: report of six cases and review of the literature. *European neurology* 1994;34:332-6.
9. Hemmer B, Cepok S, Nessler S, Sommer N. Pathogenesis of multiple sclerosis: an update on immunology. *Current opinion in neurology* 2002;15:227-31.
10. Laaksonen M, Pastinen T, Sjöroos M, et al. HLA class II associated risk and protection against multiple sclerosis—a Finnish family study. *Journal of neuroimmunology* 2002;122:140-5.
11. Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *Journal of Molecular Medicine* 2010;88:753-61.
12. Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, Ramagopalan SV. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2010;6:156.
13. Correale J, Gaitan M. Multiple sclerosis and environmental factors: the role of vitamin D, parasites, and Epstein-Barr virus infection. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015;132:46-55.
14. Pakpoor J, Disanto G, Gerber JE, et al. The risk of developing multiple sclerosis in individuals seronegative for Epstein-Barr virus: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19:162-6.
15. Manouchehrinia A, Tench CR, Maxted J, Bibani RH, Britton J, Constantinescu CS. Tobacco smoking and disability progression in multiple sclerosis: United Kingdom cohort study. *Brain* 2013;136:2298-304.
16. Munger KL, Zhang S, O'reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:60-5.
17. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama* 2006;296:2832-8.
18. Ascherio A, Munger KL, White R, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA neurology* 2014;71:306-14.
19. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis—the plaque and its pathogenesis. *New England Journal of Medicine* 2006;354:942-55.
20. Friese MA, Schattling B, Fugger L. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2014;10:225.

21. Mrass P, Weninger W. Immune cell migration as a means to control immune privilege: lessons from the CNS and tumors. *Immunological reviews* 2006;213:195-212.
22. McQuaid S, Cunnea P, McMahon J, Fitzgerald U. The effects of blood–brain barrier disruption on glial cell function in multiple sclerosis. Portland Press Limited; 2009.
23. Filippi M, Rocca MA, Martino G, Horsfield MA, Comi G. Magnetization transfer changes in the normal appearing white matter precede the appearance of enhancing lesions in patients with multiple sclerosis. *Annals of neurology* 1998;43:809-14.
24. Matthews PM, Arnold DL. Magnetic resonance imaging of multiple sclerosis: new insights linking pathology to clinical evolution. *Current opinion in neurology* 2001;14:279-87.
25. Kwon EE, Prineas JW. Blood-brain barrier abnormalities in longstanding multiple sclerosis lesions. An immunohistochemical study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 1994;53:625-36.
26. Soon D, Tozer D, Altmann D, Tofts P, Miller D. Quantification of subtle blood-brain barrier disruption in non-enhancing lesions in multiple sclerosis: a study of disease and lesion subtypes. *Multiple Sclerosis Journal* 2007;13:884-94.
27. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nature immunology* 2007;8:913.
28. Correale J, Villa A. The blood–brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting. *Autoimmunity* 2007;40:148-60.
29. Hickey WF. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001;36:118-24.
30. Bechmann I, Galea I, Perry VH. What is the blood–brain barrier (not)? *Trends in immunology* 2007;28:5-11.
31. Man S, Ubogu EE, Ransohoff RM. Inflammatory cell migration into the central nervous system: a few new twists on an old tale. *Brain pathology* 2007;17:243-50.
32. Smorodchenko A, Wuerfel J, Pohl EE, et al. CNS-irrelevant T-cells enter the brain, cause blood–brain barrier disruption but no glial pathology. *European Journal of Neuroscience* 2007;26:1387-98.
33. Wegner C, Esiri M, Chance S, Palace J, Matthews P. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology* 2006;67:960-7.
34. Geloso MC, Corvino V, Marchese E, Serrano A, Michetti F, D’Ambrosi N. The dual role of microglia in ALS: mechanisms and therapeutic approaches. *Frontiers in aging neuroscience* 2017;9:242.
35. Gandhi R, Laroni A, Weiner HL. Role of the innate immune system in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 2010;221:7-14.
36. Yadav SK, Mindur JE, Ito K, Dhib-Jalbut S. Advances in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Current opinion in neurology* 2015;28:206-19.
37. Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, et al. Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondrial respiration and axonal transport. *Journal of Biological Chemistry* 2005;280:10444-54.
38. Tüzün E. Immunopathological Factors Associated with Disability in Multiple Sclerosis. *Archives of Neuropsychiatry* 2018;55:S26.

39. Davalos D, Ryu JK, Merlini M, et al. Fibrinogen-induced perivascular microglial clustering is required for the development of axonal damage in neuroinflammation. *Nature communications* 2012;3:1227.
40. Sternberg Z, Sternberg D, Chichelli T, et al. High-mobility group box 1 in multiple sclerosis. *Immunologic research* 2016;64:385-91.
41. Chi W, Chen H, Li F, Zhu Y, Yin W, Zhuo Y. HMGB1 promotes the activation of NLRP3 and caspase-8 inflammasomes via NF- κ B pathway in acute glaucoma. *Journal of neuroinflammation* 2015;12:137.
42. Pranzatelli MR, Tate ED, McGee NR. Microglial/macrophage markers CHI3L1, sCD14, and sCD163 in CSF and serum of pediatric inflammatory and non-inflammatory neurological disorders: a case-control study and reference ranges. *Journal of the neurological sciences* 2017;381:285-90.
43. Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, Monaco S. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Disease markers* 2013;35:687-99.
44. Tomassini V, Matthews PM, Thompson AJ, et al. Neuroplasticity and functional recovery in multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:635.
45. Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *Journal of neuroinflammation* 2016;13:207.
46. Rossi S, Motta C, Studer V, et al. Interleukin-1 β causes excitotoxic neurodegeneration and multiple sclerosis disease progression by activating the apoptotic protein p53. *Molecular neurodegeneration* 2014;9:56.
47. Kwidzinski E, Bechmann I. IDO expression in the brain: a double-edged sword. *Journal of Molecular Medicine* 2007;85:1351-9.
48. Hartai Z, Klivényi P, Janáky T, Penke B, Dux L, Vécsei L. Kynurenine metabolism in multiple sclerosis. *Acta neurologica scandinavica* 2005;112:93-6.
49. Vermersch P, Benrabah R, Schmidt N, et al. Masitinib treatment in patients with progressive multiple sclerosis: a randomized pilot study. *BMC neurology* 2012;12:36.
50. Fox RJ, Coffey CS, Cudkovic ME, et al. Design, rationale, and baseline characteristics of the randomized double-blind phase II clinical trial of ibudilast in progressive multiple sclerosis. *Contemporary clinical trials* 2016;50:166-77.
51. Metz LM, Li DK, Traboulsee AL, et al. Trial of minocycline in a clinically isolated syndrome of multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2017;376:2122-33.
52. Rahmzadeh R, Weber M, Brück W, Navardi S, Sahraian M. B cells in multiple sclerosis therapy—A comprehensive review. *Acta Neurologica Scandinavica* 2018;137:544-56.
53. Krumbholz M, Derfuss T, Hohlfeld R, Meinl E. B cells and antibodies in multiple sclerosis pathogenesis and therapy. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:613.
54. Mitsdoerffer M, Peters A. Tertiary lymphoid organs in central nervous system autoimmunity. *Frontiers in immunology* 2016;7:451.
55. Aktura ŞD, Yılmaz V, Özkan-Yaşargün D, Ulusoy C, Tüzün E, Türkoğlu R. Peripheral blood memory B cell frequency predicts conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;23:9-14.

56. Dutta R. Gene expression changes underlying cortical pathology: clues to understanding neurological disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2013;19:1249-54.
57. Urich E, Gutcher I, Prinz M, Becher B. Autoantibody-mediated demyelination depends on complement activation but not activatory Fc-receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006;103:18697-702.
58. Ehling R, Lutterotti A, Wanschitz J, et al. Increased frequencies of serum antibodies to neurofilament light in patients with primary chronic progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2004;10:601-6.
59. Kuhle J, Leppert D, Petzold A, et al. Neurofilament heavy chain in CSF correlates with relapses and disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1206-13.
60. Koike H, Kadoya M, Kaida K-i, et al. Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:465-73.
61. Walport MJ. Complement. First of two parts. *N Engl J Med* 2001;344:1058-66.
62. Molina H, Holers VM, Li B, et al. Markedly impaired humoral immune response in mice deficient in complement receptors 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93:3357-61.
63. Kaya Z, Afanasyeva M, Wang Y, et al. Contribution of the innate immune system to autoimmune myocarditis: a role for complement. *Nature immunology* 2001;2:739.
64. Carroll MC. The role of complement in B cell activation and tolerance. *Advances in immunology*. 74: Elsevier; 1999. p. 61-88.
65. Welch TR. Complement in glomerulonephritis. *Nat Genet* 2002;31:333-4.
66. Schumaker VN, Zavodszky P, Poon PH. Activation of the first component of complement. *Annual review of immunology* 1987;5:21-42.
67. Alegretti AP, Mucenic T, Brenol JCT, Xavier RM. The role of CD55/CD59 complement regulatory proteins on peripheral blood cells of systemic lupus erythematosus patients. *Revista brasileira de reumatologia* 2009;49:276-87.
68. Farries TC, Lachmann PJ, Harrison RA. Analysis of the interactions between properdin, the third component of complement (C3), and its physiological activation products. *Biochem J* 1988;252:47-54.
69. Gupta R, Ahuja T, Agraharkar M. Disorders of the complement system: an overview. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2002;13:119-25.
70. Monticciolo OA, Mucenic T, Xavier RM, Brenol JC, Chies JA. The role of mannose-binding lectin in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27:413-9.
71. Dahl MR, Thiel S, Matsushita M, et al. MASP-3 and its association with distinct complexes of the mannan-binding lectin complement activation pathway. *Immunity* 2001;15:127-35.
72. Song WC, Sarrias MR, Lambris JD. Complement and innate immunity. *Immunopharmacology* 2000;49:187-98.
73. Mollnes TE, Song WC, Lambris JD. Complement in inflammatory tissue damage and disease. *Trends Immunol* 2002;23:61-4.
74. Morgan BP. Complement membrane attack on nucleated cells: resistance, recovery and non-lethal effects. *Biochem J* 1989;264:1-14.
75. Kimberley FC, Sivasankar B, Paul Morgan B. Alternative roles for CD59. *Mol Immunol* 2007;44:73-81.

76. Lublin DM, Atkinson JP. Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and function. *Annu Rev Immunol* 1989;7:35-58.
77. Farkas I, Baranyi L, Ishikawa Y, et al. CD59 blocks not only the insertion of C9 into MAC but inhibits ion channel formation by homologous C5b-8 as well as C5b-9. *J Physiol* 2002;539:537-45.
78. Mikesch JH, Buerger H, Simon R, Brandt B. Decay-accelerating factor (CD55): a versatile acting molecule in human malignancies. *Biochim Biophys Acta* 2006;1766:42-52.
79. Medof ME, Walter EI, Rutgers JL, Knowles DM, Nussenzweig V. Identification of the complement decay-accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids. *J Exp Med* 1987;165:848-64.
80. Hamann J, Vogel B, van Schijndel GM, van Lier RA. The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD55, DAF). *J Exp Med* 1996;184:1185-9.
81. Tatomir A, Talpos-Caia A, Anselmo F, et al. The complement system as a biomarker of disease activity and response to treatment in multiple sclerosis. *Immunologic research* 2017;65:1103-9.
82. Soane L, Cho H-J, Niculescu F, Rus H, Shin ML. C5b-9 terminal complement complex protects oligodendrocytes from death by regulating Bad through phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway. *The Journal of Immunology* 2001;167:2305-11.
83. Cudrici C, Niculescu F, Jensen T, et al. C5b-9 terminal complex protects oligodendrocytes from apoptotic cell death by inhibiting caspase-8 processing and up-regulating FLIP. *The Journal of Immunology* 2006;176:3173-80.
84. Ingram G, Hakobyan S, Hirst CL, et al. Systemic complement profiling in multiple sclerosis as a biomarker of disease state. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18:1401-11.
85. Aeinehband S, Lindblom RP, Al Nimer F, et al. Complement component C3 and butyrylcholinesterase activity are associated with neurodegeneration and clinical disability in multiple sclerosis. *PLoS One* 2015;10:e0122048.
86. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, et al. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector T H 17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235.
87. Zhou L, Ivanov II, Spolski R, et al. 176 IL-6 Programs TH-17 Cell Differentiation by Promoting the Sequential Engagement of the IL-21 and IL-23 Pathways. *Cytokine* 2007;1:49.
88. Wu C, Yosef N, Thalhamer T, et al. Induction of pathogenic Th17 cells by inducible salt sensing kinase SGK1 (P1145). *Am Assoc Immunol*; 2013.
89. Miossec P, Korn T, Kuchroo VK. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *New England Journal of Medicine* 2009;361:888-98.
90. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *Journal of Experimental Medicine* 2007;204:1849-61.
91. Cipollini V, Anrather J, Orzi F, Iadecola C. Th17 and cognitive impairment: possible mechanisms of action. *Frontiers in Neuroanatomy* 2019;13:95.
92. Conti HR, Shen F, Nayyar N, et al. Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *Journal of Experimental Medicine* 2009;206:299-311.
93. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature Reviews Immunology* 2009;9:556.

94. Shaw MH, Kamada N, Kim Y-G, Núñez G. Microbiota-induced IL-1 β , but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *Journal of Experimental Medicine* 2012;209:251-8.
95. Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology* 2005;6:1133.
96. Iwakura Y, Ishigame H, Saijo S, Nakae S. Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity* 2011;34:149-62.
97. Gu C, Wu L, Li X. IL-17 family: cytokines, receptors and signaling. *Cytokine* 2013;64:477-85.
98. Walliser I, Göbel TW. Chicken IL-17A is expressed in $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cell subsets and binds to a receptor present on macrophages, and T cells. *Developmental & Comparative Immunology* 2018;81:44-53.
99. Witowski J, Książek K, Jörres A. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS* 2004;61:567-79.
100. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology* 2009;27:485-517.
101. Takahashi N, Vanlaere I, De Rycke R, et al. IL-17 produced by Paneth cells drives TNF-induced shock. *Journal of Experimental Medicine* 2008;205:1755-61.
102. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23–IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nature reviews immunology* 2014;14:585-600.
103. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *Journal of inflammation research* 2010;3:33.
104. Lock C, Hermans G, Pedotti R, et al. Gene-microarray analysis of multiple sclerosis lesions yields new targets validated in autoimmune encephalomyelitis. *Nature medicine* 2002;8:500.
105. Traugott U, Raine C, McFarlin D. Acute experimental allergic encephalomyelitis in the mouse: immunopathology of the developing lesion. *Cellular immunology* 1985;91:240-54.
106. Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, et al. IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. *Journal of Experimental Medicine* 2005;201:233-40.
107. Touil T, Fitzgerald D, Zhang G-X, Rostami A, Gran B. Pathophysiology of interleukin-23 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Drug news & perspectives* 2006;19:77-83.
108. Murphy ÁC, Lalor SJ, Lynch MA, Mills KH. Infiltration of Th1 and Th17 cells and activation of microglia in the CNS during the course of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain, behavior, and immunity* 2010;24:641-51.
109. Rothhammer V, Heink S, Petermann F, et al. Th17 lymphocytes traffic to the central nervous system independently of $\alpha 4$ integrin expression during EAE. *Journal of Experimental Medicine* 2011;208:2465-76.
110. Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of Immunology* 2006;177:566-73.
111. Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor ROR γ t directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell* 2006;126:1121-33.

112. Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases. *Acta neuropathologica* 2015;129:625-37.
113. Codarri L, Gyölvézi G, Tosevski V, et al. ROR γ t drives production of the cytokine GM-CSF in helper T cells, which is essential for the effector phase of autoimmune neuroinflammation. *Nature immunology* 2011;12:560.
114. Ruocco G, Rossi S, Motta C, et al. T helper 9 cells induced by plasmacytoid dendritic cells regulate interleukin-17 in multiple sclerosis. *Clinical Science* 2015;129:291-303.
115. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Annals of neurology* 2007;61:288-99.
116. Midgard R, Riise T, Nyland H. Epidemiologic trends in multiple sclerosis in Møre and Romsdal, Norway: a prevalence/incidence study in a stable population. *Neurology* 1991;41:887-.
117. Efendi H. MULTİPL SKLEROZ TANI VE TEDAVİ KILAVUZU.
118. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1430-8.
119. McAlpine D, Compston A. McAlpine's multiple sclerosis: Elsevier Health Sciences; 2005.
120. Beyazova M, Kutsal YG. Fiziksel tıp ve rehabilitasyon: Güneş Tıp Kitabevleri; 2016.
121. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkez sinir sisteminin miyelin hastalıkları. A Emre ÖGE (editör) İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları Nöroloji İstanbul: Nobel Kitabevi 2004:505-35.
122. Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study: 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941-50.
123. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-.
124. O'Connor P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 2002;59:S1-S33.
125. Miller D, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Multiple Sclerosis Journal* 2008;14:1157-74.
126. Thompson AJ. Progress in neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Current opinion in neurology* 2002;15:267-70.
127. Swingler R, Compston D. The morbidity of multiple sclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine* 1992;83:325-37.
128. Weinshenker BG, Issa M, Baskerville J. Long-term and short-term outcome of multiple sclerosis: a 3-year follow-up study. *Archives of neurology* 1996;53:353-8.
129. Wallin MT, Wilken JA, Kane R. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: Assessment, imaging, and risk factors. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2006;43.
130. Zeqiraj K, Shatri N, Kruja J, Blyta A, Isaku E, Dakaj N. Multipl Skleroz Hastalarında Epileptik Nöbetler.
131. Özer G, Ergün U, Üçler S, İnan L. Multipl Sklerozda Saplanıcı Tipte Baş Ağrısı, Atak Belirteci Olabilir Mi? *Türk Nöroloji Dergisi* 2007;13:267-72.

132. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1965;122:552-68.
133. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1983;13:227-31.
134. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2001;50:121-7.
135. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Annals of neurology* 2011;69:292-302.
136. Miller D, Filippi M, Fazekas F, et al. Role of magnetic resonance imaging within diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2004;56:273-8.
137. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 2005;58:840-6.
138. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *The Lancet Neurology* 2018;17:162-73.
139. Filippi M, Absinta M, Rocca M. Future MRI tools in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences* 2013;331:14-8.
140. Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nature Reviews Neurology* 2015;11:597.
141. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *The Lancet Neurology* 2016;15:292-303.
142. Thompson EJ. *Proteins of the cerebrospinal fluid: Analysis & interpretation in the diagnosis and treatment of neurological disease*: Elsevier; 2005.
143. Oğuz H, Dursun E, Dursun N. *Tıbbi rehabilitasyon: Nobel Tıp Kitabevleri*; 2004.
144. Nos C, Sastre-Garriga J, Borrlàs C, Río J, Tintoré M, Montalban X. Clinical impact of intravenous methylprednisolone in attacks of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2004;10:413-6.
145. Liu S, Liu X, Chen S, Xiao Y, Zhuang W. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS one* 2017;12:e0188644.
146. Andersson P-B, Goodkin DE. Glucocorticosteroid therapy for multiple sclerosis: a critical review. *Journal of the neurological sciences* 1998;160:16-25.
147. Bermel R, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, Foulds P, You X, Rudick R. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting

- multiple sclerosis: a 15-year follow-up study. *Multiple Sclerosis Journal* 2010;16:588-96.
148. Creeke PI, Farrell RA. Clinical testing for neutralizing antibodies to interferon- β in multiple sclerosis. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2013;6:3-17.
 149. Dhib-Jalbut S, Marks S. Interferon- β mechanisms of action in multiple sclerosis. *Neurology* 2010;74:S17-S24.
 150. Derfuss T, Bergvall N, Sfikas N, Tomic D. Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing–remitting multiple sclerosis. *Current medical research and opinion* 2015;31:1687-91.
 151. O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2011;365:1293-303.
 152. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1087-97.
 153. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006;354:899-910.
 154. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
 155. Rubin SM. Management of multiple sclerosis: an overview. *Dis Mon* 2013;59:253-60.
 156. Havrdova E, Horakova D, Kovarova I. Alemtuzumab in the treatment of multiple sclerosis: key clinical trial results and considerations for use. *Therapeutic advances in neurological disorders* 2015;8:31-45.
 157. Okuda DT. Immunosuppressive treatments in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol* 2014;122:503-11.
 158. DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. *Physical medicine and rehabilitation: principles and practice*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
 159. Pawate S, Bagnato F. Newer agents in the treatment of multiple sclerosis. *The neurologist* 2015;19:104-17.
 160. Özakbaş S. Multipl Sklerozda Semptomatik Tedavi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi* 2011;48.
 161. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2005;4:643-52.
 162. Sagawa Y, Watelain E, Moulin T, Decavel P. No effect of fampridine on real-life physical activity in people with multiple sclerosis. *Ann Phys Rehabil Med* 2018;61:105-7.
 163. Kurtzke JF. On the origin of EDSS. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:95-103.
 164. Lassmann H, Bradl M. Multiple sclerosis: experimental models and reality. *Acta neuropathologica* 2017;133:223-44.
 165. Ziemssen T, Akgun K, Bruck W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2019;16:272.
 166. Tur C, Moccia M, Barkhof F, et al. Assessing treatment outcomes in multiple sclerosis trials and in the clinical setting. *Nature Reviews Neurology* 2018;14:75.
 167. Simon R. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for predictive biomarkers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2015;107.

168. Ziegler A, Koch A, Krockenberger K, Großhennig A. Personalized medicine using DNA biomarkers: a review. *Human genetics* 2012;131:1627-38.
169. Azzopardi L, Thompson SA, Harding KE, et al. Predicting autoimmunity after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:795-8.
170. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *New England Journal of Medicine* 2003;349:139-45.
171. Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2007;356:371-8.
172. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4. 1 as an immune target in multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2012;367:115-23.
173. Vermersch P, Berger T, Gold R, et al. The clinical perspective: How to personalise treatment in MS and how may biomarkers including imaging contribute to this? *Multiple Sclerosis Journal* 2016;22:18-33.
174. Masucci GV, Cesano A, Hawtin R, et al. Validation of biomarkers to predict response to immunotherapy in cancer: volume I—pre-analytical and analytical validation. *Journal for immunotherapy of cancer* 2016;4:76.
175. Ziemssen T, Ziemssen F. The role of the humoral immune system in multiple sclerosis (MS) and its animal model experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *Autoimmunity reviews* 2005;4:460-7.
176. Pryce G, Baker D. Oligoclonal bands in multiple sclerosis; Functional significance and therapeutic implications. Does the specificity matter? *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;25:131-7.
177. Tintore M, Rovira À, Río J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain* 2015;138:1863-74.
178. Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: a large multicentre study. *Multiple Sclerosis Journal* 2015;21:1013-24.
179. Lefvert AK, Link H. IgG production within the central nervous system: a critical review of proposed formulae. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1985;17:13-20.
180. LeVine SM. Albumin and multiple sclerosis. *BMC neurology* 2016;16:47.
181. Comabella M, Montalban X. Body fluid biomarkers in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2014;13:113-26.
182. Jarius S, Eichhorn P, Franciotta D, et al. The MRZ reaction as a highly specific marker of multiple sclerosis: re-evaluation and structured review of the literature. *Journal of neurology* 2017;264:453-66.
183. Hottenrott T, Schorb E, Fritsch K, et al. The MRZ reaction and a quantitative intrathecal IgG synthesis may be helpful to differentiate between primary central nervous system lymphoma and multiple sclerosis. *Journal of neurology* 2018;265:1106-14.
184. Brettschneider J, Tumani H, Kiechle U, et al. IgG antibodies against measles, rubella, and varicella zoster virus predict conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndrome. *PloS one* 2009;4.

185. McLaughlin KA, Chitnis T, Newcombe J, et al. Age-dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatric multiple sclerosis. *The Journal of Immunology* 2009;183:4067-76.
186. Gold R, Hanschke S, Hemmer B, Wiendl H. DGN/KKNMS Leitlinie zur Diagnose und Therapie der MS—Online-Version. Stand 2014;13:2014.
187. Canto E, Reverter F, Morcillo-Suarez C, et al. Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012;18:983-90.
188. Matute-Blanch C, Río J, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1 is associated with the response to interferon-beta treatment in multiple sclerosis. *Journal of neuroimmunology* 2017;303:62-5.
189. Yuan A, Rao MV, Nixon RA. Neurofilaments at a glance. *The Company of Biologists Ltd*; 2012.
190. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nature Reviews Neurology* 2018;14:577-89.
191. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 2016;54:1655-61.
192. Disanto G, Barro C, Benkert P, et al. Serum neurofilament light: a biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Annals of neurology* 2017;81:857-70.
193. Kuhle J, Nourbakhsh B, Grant D, et al. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS. *Neurology* 2017;88:826-31.
194. Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. *Brain* 2018;141:2382-91.
195. Deisenhammer F. Neutralizing antibodies to interferon- β and other immunological treatments for multiple sclerosis. *CNS drugs* 2009;23:379-96.
196. Hegen H, Auer M, Deisenhammer F. Predictors of response to multiple sclerosis therapeutics in individual patients. *Drugs* 2016;76:1421-45.
197. Polman CH, Bertolotto A, Deisenhammer F, et al. Recommendations for clinical use of data on neutralising antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology* 2010;9:740-50.
198. Calabresi P, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-403.
199. Gunnarsson M, Malmeström C, Axelsson M, et al. Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab. *Annals of neurology* 2011;69:83-9.
200. Kuhle J, Disanto G, Lorscheider J, et al. Fingolimod and CSF neurofilament light chain levels in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 2015;84:1639-43.
201. Novakova L, Zetterberg H, Sundström P, et al. Monitoring disease activity in multiple sclerosis using serum neurofilament light protein. *Neurology* 2017;89:2230-7.
202. Amor S, van der Star BJ, Bosca I, et al. Neurofilament light antibodies in serum reflect response to natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2014;20:1355-62.

203. Akgün K, Kretschmann N, Haase R, et al. Profiling individual clinical responses by high-frequency serum neurofilament assessment in MS. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2019;6:e555.
204. Khademi M, Kockum I, Andersson ML, et al. Cerebrospinal fluid CXCL13 in multiple sclerosis: a suggestive prognostic marker for the disease course. *Multiple Sclerosis Journal* 2011;17:335-43.
205. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers as a measure of disease activity and treatment efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of neurochemistry* 2017;141:296-304.
206. Novakova L, Axelsson M, Khademi M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers of inflammation and degeneration as measures of fingolimod efficacy in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2017;23:62-71.
207. Matko S, Akgün K, Tonn T, Ziemssen T, Odendahl M. Antigen-shift in varicella-zoster virus-specific T-cell immunity over the course of Fingolimod-treatment in relapse-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020;38:101859.
208. Hassoun L, Eisele J, Thomas K, Ziemssen T. Hands on Alemtuzumab-experience from clinical practice: whom and how to treat. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* 2016;1:10.
209. Cook S, Leist T, Comi G, et al. Safety of cladribine tablets in the treatment of patients with multiple sclerosis: an integrated analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2019;29:157-67.
210. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *New England Journal of Medicine* 2012;366:1870-80.
211. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of neurology* 2014;76:802-12.
212. Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *The Lancet Neurology* 2017;16:925-33.
213. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013;81:865-71.
214. Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Pignolet B, et al. PML risk stratification using anti-JCV antibody index and L-selectin. *Multiple Sclerosis Journal* 2016;22:1048-60.
215. Schwab N, Cahir-McFarland E, Schneider-Hohendorf T, et al. CD62L is not a reliable biomarker for predicting PML risk in natalizumab-treated R-MS patients. *Author Response. Neurology* 2016;87:958-9.
216. Ziemssen T, Kern R, Thomas K. Multiple sclerosis: clinical profiling and data collection as prerequisite for personalized medicine approach. *BMC neurology* 2016;16:124.
217. Ziemssen T, De Stefano N, Sormani MP, Van Wijmeersch B, Wiendl H, Kieseier BC. Optimizing therapy early in multiple sclerosis: an evidence-based view. *Multiple sclerosis and related disorders* 2015;4:460-9.
218. ERTEKiN Ö, Özakbas S, Idiman E, Algun ZC. Quality of life, fatigue and balance improvements after home-based exercise program in multiple sclerosis

- patients/Multipl skleroz hastalarında ev egzersiz programının sonrasında yaşam kalitesi, yorgunluk ve dengedeki iyileşmeler. *Noro-Psikyatrisi Arsivi* 2012;49:33.
219. Kaya N, Akpınar Z, Çilli AS. Multipl sklerozda yaşam kalitesinin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi/Relationship between depression and anxiety and quality of life in multiple sclerosis. *Anadolu Psikiyatrisi Dergisi* 2003;4:220.
 220. Akça AH. Multipl sklerozda devinime ilişkin kortikal potansiyeller: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2008.
 221. Mosmann T, Cherwinski H., Bond, MW, Giedlin, MA, and Coffman, RL Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol* 1986;136:2348-57.
 222. Zhu J, Paul WE. CD4 T cells: fates, functions, and faults. *Blood* 2008;112:1557-69.
 223. Ricklin D, Hajishengallis G, Yang K, Lambris JD. Complement: a key system for immune surveillance and homeostasis. *Nat Immunol* 2010;11:785-97.
 224. Markiewski MM, Lambris JD. The role of complement in inflammatory diseases from behind the scenes into the spotlight. *Am J Pathol* 2007;171:715-27.
 225. Yamaguchi M, Machii T, Azenishi Y, et al. Detection of small populations of CD59-deficient erythrocytes in patients with aplastic anemia or myelodysplastic syndrome and normal individuals. *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 2000;26:247-54.
 226. Wang H, Chuhjo T, Yamazaki H, et al. Relative increase of granulocytes with a paroxysmal nocturnal haemoglobinuria phenotype in aplastic anaemia patients: the high prevalence at diagnosis. *European journal of haematology* 2001;66:200-5.
 227. Kaminski HJ, Kusner LL, Richmonds C, Medof ME, Lin F. Deficiency of decay accelerating factor and CD59 leads to crisis in experimental myasthenia. *Experimental neurology* 2006;202:287-93.
 228. Matsuo S, Nishikage H, Yoshida F, Nomura A, Piddlesden SJ, Morgan BP. Role of CD59 in experimental glomerulonephritis in rats. *Kidney international* 1994;46:191-200.
 229. Miwa T, Maldonado MA, Zhou L, et al. Deletion of decay-accelerating factor (CD55) exacerbates autoimmune disease development in MRL/lpr mice. *The American journal of pathology* 2002;161:1077-86.
 230. Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *New England Journal of Medicine* 2017;377:52-61.
 231. Aydın B. Tip 2 diyabette SDF-1 ve CXCR-4 polimorfizmleri ve CD55 ve CD59 belirteçlerinin etyopatogenez ve prognoz ile olası ilişkilerinin araştırılması. 2018.
 232. Tradtrantip L, Duan T, Yeaman MR, Verkman AS. CD55 upregulation in astrocytes by statins as potential therapy for AQP4-IgG seropositive neuromyelitis optica. *J Neuroinflammation* 2019;16:57.
 233. Mason JC, Lidington EA, Yarwood H, Lublin DM, Haskard DO. Induction of endothelial cell decay-accelerating factor by vascular endothelial growth factor: A mechanism for cytoprotection against complement-mediated injury during inflammatory angiogenesis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2001;44:138-50.
 234. Mason JC, Lidington EA, Ahmad SR, Haskard DO. bFGF and VEGF synergistically enhance endothelial cytoprotection via decay-accelerating factor

- induction. *American Journal of Physiology-Cell Physiology* 2002;282:C578-C87.
235. Ahmad SR, Lidington EA, Ohta R, et al. Decay-accelerating factor induction by tumour necrosis factor- α , through a phosphatidylinositol-3 kinase and protein kinase C-dependent pathway, protects murine vascular endothelial cells against complement deposition. *Immunology* 2003;110:258-68.
 236. Kinderlerer AR, Steinberg R, Johns M, et al. Statin-induced expression of CD59 on vascular endothelium in hypoxia: a potential mechanism for the anti-inflammatory actions of statins in rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy* 2006;8:R130.
 237. Zhang H, Verkman A. Longitudinally extensive NMO spinal cord pathology produced by passive transfer of NMO-IgG in mice lacking complement inhibitor CD59. *Journal of autoimmunity* 2014;53:67-77.
 238. Yao X, Verkman AS. Marked central nervous system pathology in CD59 knockout rats following passive transfer of Neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta neuropathologica communications* 2017;5:15.
 239. Yao X, Verkman AS. Complement regulator CD59 prevents peripheral organ injury in rats made seropositive for neuromyelitis optica immunoglobulin G. *Acta neuropathologica communications* 2017;5:57.
 240. Wang Z, Guo W, Liu Y, et al. Low expression of complement inhibitory protein CD59 contributes to humoral autoimmunity against astrocytes. *Brain, behavior, and immunity* 2017;65:173-82.
 241. Laranjeira S, Symmonds M, Palace J, Payne SJ, Orłowski P. A mathematical model of cellular swelling in neuromyelitis optica. *Journal of theoretical biology* 2017;433:39-48.
 242. Harhausen D, Khojasteh U, Stahel PF, et al. Membrane attack complex inhibitor CD59a protects against focal cerebral ischemia in mice. *Journal of neuroinflammation* 2010;7:15.
 243. Ardicli D, Taskiran EZ, Kosukcu C, et al. Neonatal-onset recurrent Guillain-Barré syndrome-like disease: clues for inherited CD59 deficiency. *Neuropediatrics* 2017;48:477-81.
 244. Haliloglu G, Maluenda J, Sayinbatur B, et al. Early-onset chronic axonal neuropathy, strokes, and hemolysis: inherited CD59 deficiency. *Neurology* 2015;84:1220-4.
 245. Klemann C, Kirschner J, Ammann S, et al. CD59 deficiency presenting as polyneuropathy and Moyamoya syndrome with endothelial abnormalities of small brain vessels. *European Journal of Paediatric Neurology* 2018;22:870-7.
 246. Yuksel D, Oguz KK, Azapagasi E, et al. Uncontrolled inflammation of the nervous system: Inherited CD59 deficiency. *Neurology: Clinical Practice* 2018;10.1212/CPJ.0000000000000511.
 247. Solmaz I, Aytekin ES, Çağdaş D, et al. Recurrent Demyelinating Episodes as Sole Manifestation of Inherited CD59 Deficiency. *Neuropediatrics* 2019.
 248. Uzawa A, Mori M, Uchida T, Masuda H, Ohtani R, Kuwabara S. Increased levels of CSF CD59 in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Clin Chim Acta* 2016;453:131-3.
 249. Hertwig L, Pache F, Romero-Suarez S, et al. Distinct functionality of neutrophils in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2016;22:160-73.

250. Bahia El Idrissi N, Bosch S, Ramaglia V, Aronica E, Baas F, Troost D. Complement activation at the motor end-plates in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroinflammation* 2016;13:72.
251. Saadoun S, Papadopoulos MC. Role of membrane complement regulators in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2015;21:1644-54.
252. Miyaji K, Paul F, Shahrizaila N, Umapathi T, Yuki N. Complement regulatory proteins (CD46, 55 and 59) expressed on Schwann cells: immune targets in demyelinating neuropathies? *J Neuroimmunol* 2014;276:172-4.
253. Alegretti A, Mucenic T, Merzoni J, Faulhaber G, Silla L, Xavier R. Expression of CD55 and CD59 on peripheral blood cells from systemic lupus erythematosus (SLE) patients. *Cellular Immunology* 2010;265:127-32.
254. Eldewi DM, Alhabibi AM, El Sayed HME, et al. Expression levels of complement regulatory proteins (CD35, CD55 and CD59) on peripheral blood cells of patients with chronic kidney disease. *International Journal of General Medicine* 2019;12:343.
255. Fragoso YD, Spelman T, Boz C, et al. Lymphocyte count in peripheral blood is not associated with the level of clinical response to treatment with fingolimod. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;19:105-8.
256. Brinkmann V, Cyster JG, Hla T. FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *American Journal of Transplantation* 2004;4:1019-25.
257. Kaufmann M, Haase R, Proschmann U, Ziemssen T, Akgun K. Real World Lab Data: Patterns of Lymphocyte Counts in Fingolimod Treated Patients. *Front Immunol* 2018;9:2669.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Multiple Sklerozlu Hastalarda Periferik Kan Hücrelerindeki Kompleman Regülatuar Cd55 /Cd59 Proteinlerin Flow Sitometri Yöntemi İle Analizi

Dr. Furkan TOPBAŞ

Nöroloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / KONYA, 2019

Amaç : MS ,dünya çapında 2 milyondan fazla kişiyi etkileyen merkezi sinir sisteminin (MSS) en yaygın kronik inflamatuvar demiyelizasyon hastalığıdır .20-40 yaş aralığında ve kadınlarda 2 kat kadar daha fazla görülmesine rağmen hemen her yaş aralığında görülebilir.MS prevalansı 41-61 /100.000 'dir.Multifaktöriyel bir hastalıktır.İnflamasyon demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon klinik belirti ve bulguların altındaki ana patolojik mekanizmalardır.MS 'in patofizyolojisine yönelik bilgi birikimi bu alanda yapılan çalışmalar ışığında hızla artsa da etiyojisi tam olarak aydınlatılamamıştır MS hastalığının teşhisinde klinik ve MRI altın standart teşkil etmektedir. Ancak MRI hala pahalı ve zaman tüketici bir testtir. Bu nedenle teşhis için kullanılabilir pratik biyomarker ihtiyacı doğmaktadır. CD55 VE CD59 gen defektli deneysel otoimmün ensefalomyelit (MS çalışmaları için hayvan modeli) modellerinde hayvanların kontrol grubuna göre daha şiddetli hastalık geçirdiği gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızın amacı da daha önce çeşitli çalışmalarda otoimmün hastalık agregasyonu ile ilişkilendirilen MS hastalarında flow sitometri yöntemi ile çalışması olmayan CD55 ve CD59 un değişmiş ekspresyonunu değerlendirmek ve CD55 ve CD59 'un MS teşhis ve takibinde kullanılabilirliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem : Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 19.12.18 ve 2018/443 karar nolu etik kurul onayı ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine Haziran 2019 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında başvuran, 2010 Mc Donalds kriterlerinde göre kesin MS tanısı alan 120 hasta (ata ve remisyon dönemlerinde) ile Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde herhangi bir polikliniğine başvuran aktif otoimmün hastalık öyküsü olmayan 30 kişi kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.Hasta ve gönüllülerin 5 cc periferik venöz kan örnekleri alınarak flow sitometri yöntemi ile CD55 CD59 çalışıldı.Hücreler BD FACSCalibur flow sitometri cihazında Cell-Quest yazılımı kullanılarak analiz edildi.Membran intensitesi membrandaki CD55 ve CD 59 epitoplarının sayısal olarak oranına bağlıdır ve bu değer tek parametrelili histogramlar ile ölçülerek rölatif ortalama flöresan yoğunluğu olarak kaydedildi.Pozitif ve negatif hücreler izotip kontrolü ile boyama yapılırken belirlendi.MS tanılı hastaların ve karşılaştırmada kullanacağımız kişilerin gönüllü onam formu alındıktan sonra, anamnez ve fizik muayeneleri yapıldı. Ardından MS tanılı hastaların "Expanded Disability Status Scale (EDSS)" puanları hesaplandı.

Bulgular : Çalışmamıza katılan hastaların %70 'i kadındı ve ortalama yaşları 39.1±11,5 olarak hesaplandı. Çalışmamızda kontrol grubuna göre MS grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek iken (p=0,035) CD 55 lenfosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü (p<0,001) buna karşın naif hasta grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda CD 55 eritrosit pozitiflik oranında yükseklik devam ederken CD 55 lenfosit pozitiflik oranı kontrol grubu ile benzer olarak izlenmiştir. CD 55 lenfosit pozitiflik oranındaki düşüşün immünomodülatör kullanımına bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda ise kontrol grubuna göre naif hasta grubunun CD 55 monosit MFI düzeyi ise istatistiksel anlamlı olarak

daha düşük saptandı. Kontrol ve MS grupları karşılaştırıldığında CD 59 eritrosit, lenfosit , monosit ve granulosit pozitiflik oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gruplar arasında CD 59 eritrosit, lökosit, monosit ve granulosit MFI düzeyleri yönünden de istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).Hataların EDSS bulguları ile flow sitometri sonuçları arasında herhangi bir korelasyon kurulamamıştır.

Sonuç : Çalışmamızda kontrol grubuna göre MS grubunun CD 55 eritrosit pozitiflik oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek ($p=0,035$) saptanmıştır.Naif hasta grubu ayrıca ele alındığında bu yükseklik devam etmektedir. Literatür gözden geçirildiğinde ise benzer şekilde MS hastalarında flow sitometri yöntemi ile periferik kan örneklerinden yapılan çalışma yoktur.Neden sonuç ilişkisinin aydınlatılması elde edilen verilerin doğrulanması açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Multiple Skleroz (MS),Kompleman Regülatuar Protein ,CD 55 ,CD 59 ,EDSS



SUMMARY

Analysis of Complement Regulatory CD55 / CD59 Proteins in Peripheral Blood Cells of Multiple Sclerosis Patients by Using Flow Citometri Method and its Usability in Ms.

Aim : MS is the most common chronic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) affecting more than 2 million people worldwide. Inflammation demyelination and axonal degeneration are the main pathological mechanisms underlying the clinical signs and symptoms. However MRI is still expensive and time consuming is a test. Therefore, there is a need for a practical biomarker that can be used for diagnosis. Experimental autoimmune encephalomyelitis (animal model for MS studies) models with CD55 and CD59 gene defects were observed to have more severe disease than the control group. The aim of our study was to evaluate the altered expression of CD55 and CD59 in MS patients previously associated with autoimmune disease aggregation and to assess the utility of CD55 and CD59 in the diagnosis and follow-up of MS.

Materials and Methods: With the approval of the ethics committee of the Selçuk University Faculty of Medicine Ethics Committee with the decision number 11.04.2019 and 10/02, 120 patients who were admitted to the Neurology Clinic of Selçuk University Faculty of Medicine between June 2019 and August 2019 were evaluated according to the 2010 Mc Donalds criteria. 30 patients with no history of active autoimmune disease who applied to any outpatient clinic of Selçuk University Faculty of Medicine (patients with exacerbation and remission period) were included in the study. The membrane intensity was determined by the numerical ratio of CD55 and CD 59 epitopes in the membrane, and this value was measured by single parameter histograms and recorded as the relative mean fluorescence intensity. and negative cells were determined by staining with isotype control. Then, ability Expanded Disability Status Scale (EDSS) in scores of patients with MS were calculated.

Results: 70% of the patients were female and the mean age was 39.1 ± 11.5 years. In our study, the CD 55 erythrocyte positivity rate of the MS group was significantly higher than the control group ($p = 0.035$), whereas the CD 55 lymphocyte positivity rate was significantly lower ($p < 0.001$), however, when we compared the naive patient group and the control group, the CD 55 erythrocyte positivity CD 55 lymphocyte positivity rate was similar to the control group. The decrease in CD 55 lymphocyte positivity rate may be related to the use of immunomodulators. In our study, the level of CD 55 monocyte MFI of the naïve patients was found to be significantly lower than the control group. When the control and MS groups were compared, there was no statistically significant difference between CD 59 erythrocyte, lymphocyte, monocyte and granulocyte positivity rates ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of CD 59 erythrocyte, lymphocyte, monocyte and granulocyte MFI levels ($p > 0.05$).

Conclusion: In our study, the CD 55 erythrocyte positivity rate of the MS group was found to be significantly higher ($p = 0.035$) than the control group. When the literature is reviewed, there is no similar study on flow cytometry from peripheral blood samples in MS patients. Further studies are needed to confirm the data obtained in order to elucidate the relationship between outcome and results

Keywords: Multiple Sclerosis (MS), Complement Regulatory Protein, CD 55, CD 59, EDSS

EKLER

Ek-1

GENİŞLETİLMİŞ ÖZÜRLÜLÜK DURUM ÖLÇEĞİ (EDSS)

Fonksiyonel sistemler

Piramidal fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler

2. Minimal özürlülük

3. Hafif ya da orta derecede paraparezi ya da hemiparezi veya şiddetli monoparezi

4. Belirgin paraparezi ya da hemiparezi; orta derecede kuadriparezi veya monopleji

5. Parapleji, hemipleji veya belirgin kuadriparezi

6. Kuadripleji

9. Bilinmeyen

Serebellar Fonksiyonlar

0. Normal

1. Özürlülük olmaksızın anormal belirtiler

2. Hafif ataksi

3. Orta derecede gövde ya da ekstremitate ataksisi

4. Tüm ekstremitelerde şiddetli ataksi

5. Ataksi nedeniyle koordine hareketleri yapmada yetersizlik

9. Bilinmeyen

Beyin sapı Fonksiyonları

0. Normal

1. Yalnızca bulgular

2. Orta derecede nistagmus ya da diğer hafif özürlülükler

3. Şiddetli nistagmus, belirgin ekstraokuler güç kaybı ya da diğer kranial sinirlerde orta derecede yetersizliği

4. Belirgin dizatri ya da belirgin diğer özürlülükler

5. Yutma ya da konuşma yeteneğinin kaybı

9. Bilinmeyen

Duyusal Fonksiyonlar

0. Normal

1. Bir ya da iki ekstremitede vibrasyon ya da şekil çizmede azalma

2. Bir ya da iki ekstremitede dokunma, ağrı ya da pozisyon duyusunda hafif azalma ve/veya bir veya iki ekstremitede vibrasyon duyusunda orta derecede azalma veya üç ya da dört ekstremitede tek başına vibrasyon kusuru.

3. Bir ya da iki ekstremitede dokunma veya ağrı ya da pozisyon duyusunda orta derecede azalma ve/veya temel olarak vibrasyon kaybı; ya da üç-dört ekstremitede hafif derecede dokunma ağrı ve/veya orta derecede tüm duyu testlerinde bozukluk.

4. Bir ya da iki ekstremitede, tek başına veya kombine, dokunma veya ağrı duyusunda belirgin azalma ve derin duyu kaybı veya ikiden fazla ekstremitede orta derecede dokunma ağrı ve/veya ağır derin duyu kaybı.

5. Bir ya da iki ekstremitede duyu kaybı veya baş altındaki vücudun hemen tamamında dokunma veya ağrı duyusunda orta derecede azalma ve/veya derin duyu kaybı.

6. Kafa altında kalan bölümlerde temel olarak duyu kaybı

9. Bilinmeyen

Bağırsak ve Mesane Fonksiyonları

0. Normal

1. İdrara başlamada hafif derecede duraklama, idrara sıkışma hissi, idrar yapamama

2. Orta derecede idrar duraklaması idrara sıkışma, barsak ve mesanede retansiyon ya da nadir idrar kacıma

3. Sık idrar kacıma

4. Neredeyse devamlı olarak kateterizasyon gereği

5. Mesane işlevlerinin kaybı

6. Barsak ve mesane işlevlerinin kaybı

9. Bilinmeyen

Görsel (optik) Fonksiyonlar

0. Normal

1. Duzeltilmiş görme keskinliğinin 20/30'dan daha iyi olduğu skotom

2. Daha kötü gözde en fazla duzeltilmiş görme keskinliği 20/30 ile 20/59 arasında

3. Daha kötü gözde geniş skotom ya da görme alanlarında orta derecede azalma, fakat en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/60 ile 20/99 arası
4. Daha kötü gözde görme alanlarında belirgin azalma ve en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/100 ile 20/200 arasında; üçüncü dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
5. Daha kötü gözde en fazla düzeltilmiş görme keskinliği 20/200 den az: dördüncü dereceye ek olarak daha iyi gözde en fazla görme keskinliği 20/60 veya daha az
6. Beşinci dereceye ek olarak daha iyi gözün maksimal görme keskinliği 20/60 veya daha az
9. Bilinmeyen

Serebral (mental) Fonksiyonlar

0. Normal
1. Sadece duygulanımda değişiklik(EDSS skorunu etkilemez)
2. Zihinsel aktivitede hafif azalma
3. Zihinsel aktivitede orta derecede azalma
4. Zihinsel aktivitede belirgin azalma (orta derecede kronik beyin sendromu)
5. Demans ya da şiddetli veya yetersiz kronik beyin sendromu
9. Bilinmeyen

Diğer

1. Yok
2. MS'e bağlanabilen diğer nörolojik bulgulardan herhangi biri
9. Bilinmeyen
- 0.0 Normal nörolojik muayene fonksiyonel sistemlerin(FS) tümünde 0 derece
- 0.5 Özürlülük yok, bir FS' de minimal bulgu
- 1.0 Özürlülük durumu yok birden fazla FS' de minimal bulgu (birden fazla FS'de 1.derece)
- 2.0 Bir FS' de minimal özürlülük (Bir FS de 2, diğerleri 0 veya 1. derece)
- 2.5 İki FS' de minimal özürlülük (İki FS 2 diğerleri 0 veya 1. derece)
- 3.0 Bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS 3. derece diğerleri 0 veya 1) ya da üç veya dört FS' de hafif özürlülük (üç/dört FS 2. derece, diğerleri 0 veya 1) hasta tamamen ambulatuar
- 3.5 Tam ambulatuar hasta, ancak bir FS de orta derecede özürlülük (bir FS'de 3. derece) ve bir veya iki FS'de 2. derece veya beş FS'de 2. Derece (diğerleri 0 veya 1)

4.0 Yardımsız tam ambulatuar hasta. Bir FS'de 4. derece ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1) günde 12 saat ve üzerinde kendine yetebilen hasta, ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ve dinlenmeden 500 metre civarında yürüyebilir.

4.5 Günün çoğuna yakın bir bölümünde yardımsız tam ambulatuar hasta, tam gün çalışabilir, bunun dışında aktivitesinin tam olmasında bazı kısıtlıklar olabilir veya minimal yardıma ihtiyaç duyabilir, göreceli olarak bir FS' de 4. derece görecek olarak ağır özürllülük (diğerleri 0 veya 1), ya da önceki basamakların sınırlarını aşacak şekilde, düşük derecelerin kombinasyonu. Yardımsız ya da dinlenmeden 300 metre yürüyebilir.

5.0 Yardımsız ya da dinlenmeden yaklaşık 200 metre yürüyebilir; özürllülüğü günlük aktivitelerini tam olarak yürütmesine engel olacak kadar ağırdır (özel koşul olmaksızın tam gün çalışmak gibi). (Genel olarak bir FS' de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

5.5 Yardımsız ya da dinlenmeksizin yaklaşık 100 metre yürüyebilir; özürllülük günlük aktiviteleri engelleyecek kadar ağırdır. (Genel olarak bir FS'de 5. derece, diğerleri 0 veya 1; ya da daha düşük derecelerin 4. basamaktakini aşan kombinasyonları)

6.0 Yaklaşık 100 metre dinlenerek veya dinlenmeden yürüyebilmek için aralıklı ya da tek taraflı sabit destek (koltuk değneği, baston vb.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

6.5 Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit iki taraflı destek (koltuk değneği. Baston v.b.) gerekir. (FS eşdeğerleri ikiden çok FS' de 3 ve daha fazla dereceden bozukluk kombinasyonları)

7.0 Yardımla bile 5 metrenin ötesinde yürüyemez, esas olarak tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekleri kendisi çevirir ve kendisi tekerlekli sandalyeye geçebilir: yaklaşık günde 12 saat ya da daha fazla tekerlekli sandalyede geçirebilir. (Genel olarak FS eşdeğerleri bir FS de 4. derece ya da daha fazla; nadiren piramidal 5. derece)

7.5 Birkaç adımdan fazlasını atamaz, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır, tekerlekli sandalyeye geçişte yardım gerekebilir; tekerlekli sandalyeyi kendisi çevirir ancak standart tekerlekli sandalyede tüm gününü geçiremez, motor tekerlekli sandalye gerekebilir. (Genel olarak FS ve eşdeğerleri 4. derece bozukluk veren birden fazla FS)

8.0 Esas olarak yatağa ya da sandalyeye bağımlı, ya da tekerlekli sandalye hareket edebilir, günün çoğunu yatak dışında geçirebilir; birçok işini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde 4 ve üstü dereceleri içerir)

8.5 Günün çoğunda yatağa bağımlıdır; kolunu/kollarını bir dereceye kadar etkili olarak kullanabilir. Bazı işlerini kendisi görebilir. (FS eşdeğerleri genellikle çeşitli sistemlerde ve üstü dereceleri içerir)

9.0 Ümitsizce yatağa bağımlı; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir (genel FS Eşdeğerlerinin çoğu grade 4+ kombinasyonları).

9.5 Tamamen çaresiz yatalak; etkin iletişim kurulamaz ya da yiyemez, yutamaz (genel FS eşdeğerleri hemen hepsi grade 4+ kombinasyonları).

10.0 MS' e bağılı ölüm.



ÖZGEÇMİŞ

01/01/1989 Ankara-Şereflikoçhisar doğumluyum. İlköğrenimimi Konya’da 1996-2003 yılları arasında farklı ilköğretim okullarında tamamladım. Lise öğrenimimi Konya Ereğli Anadolu lisesinde 2007 yılında tamamladım. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde lisans öğrenimine başladım ancak tamamlamadım. 2009 yılında ise Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 6 yıllık lisans eğitimi sonrası 2015 yılında mezun oldum. 2016 yılı bahar dönemi tıpta uzmanlık sınavı yerleştirmesi ile Nöroloji Anabilim Dalı’nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.Halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde asistanlık eğitimime devam etmekteyim.

